5 fr.

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

BIBLIOTHÈQUE DE MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR A. CALMETTE

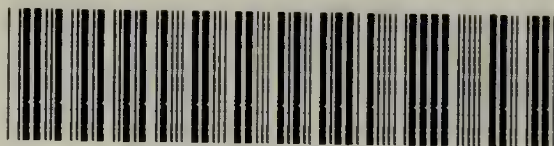
Le Microorganisme de la Syphilis

PAR

LE DOCTEUR LÉVY-BING



OCTAVE DOIN, ÉDITEUR, PARIS


22900445730

Octave DOIN, éditeur, 8, place de l'Odéon, Paris.

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

Publiée sous la direction du Dr TOULOUSE

BIBLIOTHÈQUE

DE MICROBIOLOGIE

ET DE PARASITOLOGIE

Directeur : **A. CALMETTE**

Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université
Directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

L'*Encyclopédie scientifique* a érigé la Microbiologie en une science distincte relevant d'une bibliothèque autonome, et l'a placée entre la biologie et la pathologie, comme une introduction à cette dernière, comme une véritable clef.

C'est qu'en effet l'étude des microorganismes, qui aurait pu autrefois paraître susceptible de se diviser, comme l'étude de tous les autres êtres vivants, en des domaines bien distincts, physiologie animale ou végétale, zoologie et botanique, qui n'aurait pu exiger que quelques courts chapitres en ces disciplines classiques, s'est, depuis les mémorables découvertes de Pasteur, développée dans un élan colossal, dont les triomphes ne se comptent plus, et a réalisé, par l'unité de ses méthodes, l'autonomie de son domaine. Les microbiologistes ne sont ni des botanistes, ni des zoologistes, ni des physiologistes, ni des pathologistes ; mais ils sont tout cela et plus encore, ils sont essentiellement les microbiologistes, et pour connaître leur besogne il suffit de les voir à l'œuvre. Cette bibliothèque est justement faite pour permettre d'apprécier leur œuvre passée, de suivre

*

leur œuvre actuelle, et d'entrevoir la direction de leur œuvre future.

Aussi, la microbiologie s'occupe de déterminer et de classer les organismes microscopiques entre lesquels il faut, tâche parfois difficile, différencier ceux qui relèvent du monde végétal ou qui appartiennent au domaine des animaux ; elle prend à tâche aussi et surtout d'étudier la vie, le fonctionnement de ces organismes et leur répercussion humaine, soit au point de vue industriel, soit surtout au point de vue de leur rôle pathogène. Car c'est surtout dans leur rapport avec l'étiologie et la prévention, le mécanisme et la guérison des maladies, que les microorganismes ont été l'objet d'études passionnées et fécondes, et c'est ce qui justifie que l'Encyclopédie ait placé la microbiologie au seuil des études pathologiques. C'est également ce qui explique que, sans faire double emploi avec les titres médicaux, les ouvrages de cette bibliothèque exprimeront la préoccupation constante des microbiologistes de contribuer, par leurs études, à la connaissance des mécanismes pathologiques.

Il n'est pas besoin de faire comprendre la nécessité, dans ces recherches si vivantes et si rapides, de se tenir au courant des travaux des laboratoires, des découvertes qui ne cessent de s'effectuer et dont les conséquences sont toujours de la plus haute importance. Il est peu de livres qui auront plus de succès et qui se renouvelleront plus vite dans l'*Encyclopédie scientifique* que ceux de la *Bibliothèque de Microbiologie.*

Voir, à la fin du volume, la notice sur l'ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE, pour les conditions générales de publication.

Publié (Janvier 1907)

LÉVY-BING. — Le microorganisme de la syphilis. Un volume de 350 pages avec figures dans le texte et une planche en couleurs hors texte.

BIBLIOTHÈQUE DE MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

Directeur : **Dr CALMETTE**

Professeur à l'Université
Directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

1. — Introduction à l'étude de la microbiologie.
2. — Les microbes du sol (*Nitrification et fixation de l'azote*).
3. — Les microbes industriels.
4. — Les microbes chromogènes et lumineux.
5. — Les champignons parasites de l'homme et des animaux.
6. — Les actinomycoses et les streptothricoses.
7. — Le problème parasitologique du cancer.
8. — L'histoire naturelle des bactéries.
9. — Diastases microbiennes et cellulaires (*Poisons et venins*).
10. — Immunité et vaccination.
11. — Les microbes pathogènes des oiseaux de basse-cour et de volière.
12. — Les microbes pathogènes des bovidés, ovidés et suidés.
13. — Les microbes pathogènes des équidés.
14. — Les microbes pathogènes de la peau.
15. — Le charbon bactéridien.
16. — Le microbe du tétanos.
17. — Le bacille tuberculeux et les tuberculoses expérimentales.
* 18. — Le microorganisme de la Syphilis (*Treponema pallidum*).
19. — Le bacille de la lèpre.

20. — Le bacille diphtérique et la sérothérapie antidiphtérique.
21. — Colibacille et bacille d'Eberk.
22. — Les microbes invisibles et les maladies éruptives.
23. — Le virus de la rage.
24. — Les protozoaires pathogènes de l'homme et des animaux (*Principalement les Trypanosmiases*).
25. — La peste et sa prophylaxie sanitaire internationale.
26. — La fièvre jaune et sa prophylaxie sanitaire internationale.
27. — Le choléra et sa prophylaxie sanitaire internationale.
28. — Les filarioses humaines et animales.
29. — Les parasites intestinaux de l'homme et des animaux.
30. — Les insectes piqueurs et suceurs (*Leur rôle dans la propagation des maladies infectieuses*).

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION

du Dr TOULOUSE, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.
Secrétaire général : H. PIÉRON, Agrégé de l'Université.

BIBLIOTHÈQUE DE MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

Directeur : A. CALMETTE
Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université
Directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

LE MICROORGANISME DE LA SYPHILIS

LE MICROORGANISME
DE LA SYPHILIS

TREPONEMA PALLIDUM (SCHAUDINN)

PAR

LE Dr LÉVY-BING

CHEF DE LABORATOIRE DE SAINT-LAZARE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Avec figures dans le texte et une planche chromolithographique hors texte.

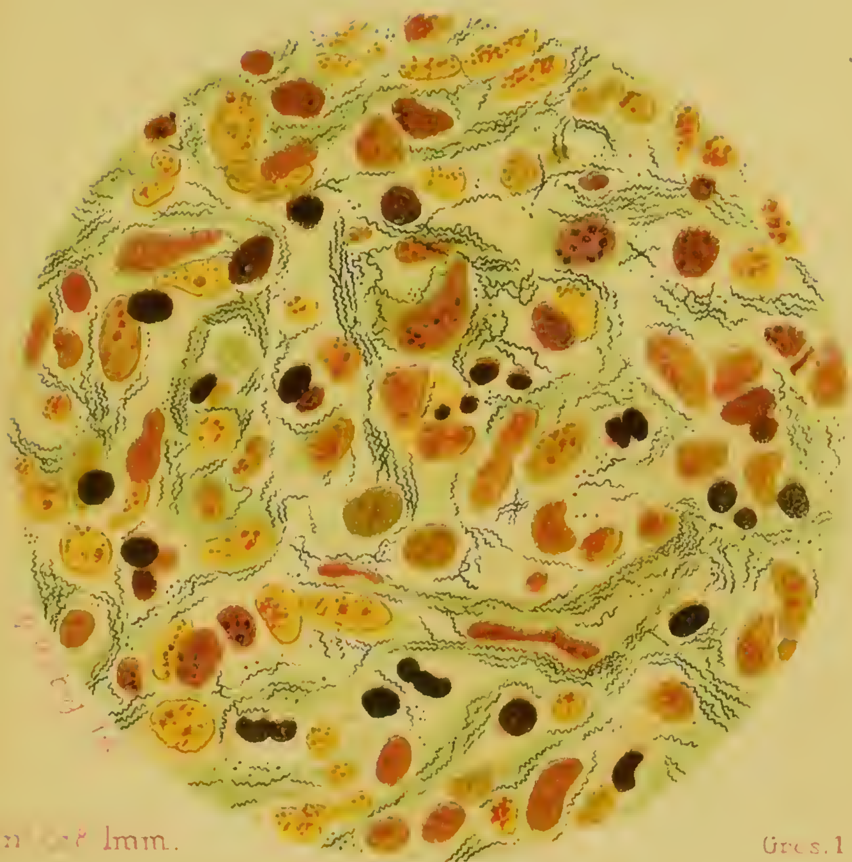


PARIS
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1907

10257

14801758



CHANCRE DU PRÉPUCE

d'après une préparation originale du

Prof.r E. Hoffmann (de Berlin).

Imp. Monrocq

O. Doin, Editeur, Paris.

Ed. Oberlin, Gr.

LE MICROORGANISME DE LA SYPHILIS

TREPONEMA PALLIDUM (SCHAUDINN)

INTRODUCTION

C'est le 23 avril 1905 que parut le mémoire où Schaudinn et Hoffmann annonçaient la découverte, dans certaines productions syphilitiques, d'un microorganisme qu'ils appelaient alors *Spirochaeta pallida*, et qui reçut depuis — pour des raisons que nous indiquerons plus tard — le nom de *Treponema pallidum*.

Depuis ce jour, moins d'un an et demi s'est écoulé, et, pendant cette courte période, le nombre étonnamment grand des travaux publiés témoigne, avec assez d'éloquence, du prodigieux intérêt qui s'attache à l'histoire de ce microorganisme.

Déterminer le rôle du tréponème dans l'étiologie de la syphilis était le premier point à élucider avant de se lancer plus avant dans son étude. Telle fut précisément l'œuvre de l'année qui vient de s'écouler, au cours de laquelle la grande majorité des recherches entreprises ont été inspirées par cette préoccupation.

Grâce à ce puissant effort collectif, le but poursuivi peut être actuellement considéré comme atteint, si bien qu'il ne fait guère de doute aujourd'hui pour personne que le tréponème soit, en fait, l'agent causal de la syphilis. Une grande étape de son histoire vient donc de prendre fin, et déjà l'activité des chercheurs, confiante désormais en la solidité du terrain sur lequel elle se trouve placée, poursuit plus hardiment et dans des voies nouvelles ses investigations.

Nous avons donc jugé le moment propice pour jeter un coup d'œil d'ensemble sur l'œuvre considérable accomplie. Nombreux et de la plus haute importance sont les résultats dès aujourd'hui acquis. Nous nous proposons de les exposer ici, de manière à montrer l'état actuel de la question, tel qu'il ressort de tous les documents parus, que nous avons pu nous procurer jusqu'au 1er octobre 1906. On trouvera, à la fin de ce volume, la liste de ces publications réunies en une BIBLIOGRAPHIE à l'élaboration de laquelle nous avons donné tous nos soins, et que nous avons voulue aussi complète qu'il est naturellement possible de le réaliser, pour un sujet dont l'étude ne fait que commencer, et à la connaissance duquel il n'est guère de jour que quelque nouveau travail ne vienne apporter sa contribution [1].

Après avoir montré, dans un rapide HISTORIQUE, quels essais de bactériologie ont précédé la découverte de Schaudinn, et quelle révolution celle-ci a apportée dans ce domaine, nous aborderons logiquement l'étude du tréponème, en exposant, dans tous les détails de leur si importante

[1] Parmi les toutes dernières publications parues, un certain nombre est arrivé trop tard à notre connaissance pour que nous ayons pu en tenir compte dans la rédaction même de cet ouvrage. Du moins avons-nous tenu, jusqu'au dernier moment où cela nous a été possible de le faire, à en introduire la référence dans notre bibliographie.

TECHNIQUE, les moyens d'investigation dont nous disposons pour le mettre en évidence.

L'ÉTUDE DESCRIPTIVE ET L'HISTOIRE NATURELLE de ce microorganisme feront l'objet d'un second et très important chapitre, dans lequel seront successivement envisagés sa *morphologie*, son *diagnostic différentiel*, les *rapports des tréponèmes entre eux et avec les microorganismes et les formations diverses qui peuvent leur être associés*, l'*évolution* et la *classification* du parasite.

Passant ensuite en revue les diverses manifestations de la syphilis humaine, acquise et héréditaire, et de la syphilis expérimentale, nous mettrons en relief, avec toute l'importance qu'il mérite, le double fait de la PRÉSENCE DU TRÉPONÈME DANS LES LÉSIONS SYPHILITIQUES et de son ABSENCE DANS LES RECHERCHES DE CONTRÔLE; ce qui nous permettra, dès ce moment, de nous faire une idée exacte de sa VALEUR DIAGNOSTIQUE.

Toutes les recherches dont nous venons de parler jusqu'ici ne comportent l'emploi, pour la mise en évidence des parasites, que de la méthode rapide des frottis colorés. L'examen de coupes imprégnées à l'argent nous permettra ensuite de poursuivre ces microorganismes jusque dans l'intimité des lésions, d'approfondir par là les RAPPORTS DU TRÉPONÈME AVEC L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA SYPHILIS, et d'élucider aussi, dans une mesure malheureusement encore bien limitée, quelques détails se rapportant aux MIGRATIONS qu'au cours de l'évolution d'une syphilis, il accomplit à travers l'organisme.

L'étude de l'ACTION DU TRAITEMENT MERCURIEL sur le microorganisme de Schaudinn fera l'objet de l'avant-dernier chapitre.

Dans le dernier, qui sera un chapitre de CONCLUSIONS,

nous montrerons comment les résultats aujourd'hui acquis permettent, sous quelques réserves de pure forme, de considérer comme résolu par l'affirmative le problème de la VALEUR ÉTIOLOGIQUE DE *Treponema pallidum* et dans quelle voié, maintenant que ce fait est acquis, paraît devoir, dès à présent, s'engager l'étude du microorganisme de la syphilis.

HISTORIQUE[1]

Il est peu de maladies dont on ait cru aussi souvent avoir découvert l'agent causal que la syphilis. De tant de microbes décrits, la plupart sont tombés rapidement dans l'oubli, et nous ne ferons rien pour les en tirer.

D'autres ont suscité, sur le moment, un intérêt plus vif, et même tel d'entre eux, le bacille de von Niessen, par exemple, continue encore de temps en temps à faire parler de lui. De ce dernier groupe seul, en raison de l'intérêt — purement rétrospectif d'ailleurs — qui s'y attache, nous dirons ici quelques mots, n'insistant que sur les bacilles de Lustgarten, von Niessen, Joseph et Piorkowsky, de Lisle et Jullien.

En 1884, au lendemain de la découverte du bacille de la tuberculose par Koch, Lustgarten observa, dans des gommes et des chancres, de grandes cellules pâles, dans lesquelles se trouvaient des bacilles entrelacés ou

[1] Pour tout ce qui concerne l'historique des recherches sur l'étiologie de la syphilis, antérieures à la découverte de Schaudinn, consulter :

Fouquet (Ch.). — Des essais de bactériologie et de sérothérapie dans la syphilis. *Gaz. des Hôp.*, 10 oct. 1903, n° 117, p. 1153-1162.

Lefebvre (A.). — Du rôle étiologique des bacilles dits syphilitiques. *Ann. du Serv. de dermat., de syphil. et d'urol. de l'hôp. St-Pierre de Bruxelles,* mai 1904, n° 2, p. 85-94.

isolés, ressemblant au bacille de Koch et très difficiles à colorer. Les tentatives de culture et d'inoculation ont toujours été négatives.

En 1885, Babes retrouve les bacilles de Lustgarten et les considère comme diagnostiques de la syphilis. En 1886, au contraire, Bitter les identifie au bacille du smegma, et, en 1892, Sabouraud, après les avoir cherchés en vain dans cinquante et une pièces de lésions syphilitiques, conclut que « même en admettant pour vraie la méthode de Lustgarten, on ne peut reproduire à volonté les résultats qu'il a obtenus ».

A partir de 1896, von Niessen consacre à la bactériologie de la syphilis une série de travaux « qu'il a défendus contre toutes les contradictions avec une ténacité et une vigueur peu communes ». Cette constatation, que faisait Lefebvre en 1904, serait encore vraie aujourd'hui, même après la découverte du tréponème, contre la spécificité duquel von Niessen s'est élevé avec une énergie, dans le fond et la forme des idées exprimées, dont on ne laisse pas que d'être quelque peu surpris.

Le bacille de von Niessen, qui se trouverait dans le sang, dans la grande majorité des cas de syphilis tant tertiaires que secondaires, appartient au groupe des bacilles pseudo-diphtériques ; il est décrit comme essentiellement polymorphe, tantôt coccus, tantôt bâtonnet court, un peu effilé, ou au contraire renflé aux deux bouts, tantôt enfin bâtonnet plus long, renfermant trois ou quatre granulations disposées en série.

Il croît bien sur gélatine, sérum, bouillon, mal sur agar. Il permettrait, par inoculation, la transmission de la syphilis au porc et à diverses espèces de singes.

Le bacille de Joseph et Piorkowsky (1902) s'obtient en cultures par ensemencement de placenta humain frais, recueilli aseptiquement, avec le sperme de syphilitiques en pleine période secondaire. Il peut être identifié avec celui de von Niessen.

Nous n'entrerons pas ici dans la discussion de la spécificité étiologique des microbes de von Niessen et de Joseph et Piorkowsky, et nous nous contenterons de renvoyer le lecteur, que ce sujet pourrait intéresser, à l'étude déjà citée de Lefebvre; il y verra que les moindres reproches que l'on puisse adresser à ces bacilles, dits syphilitiques, sont de ne pas se trouver dans toutes les lésions de la syphilis; de plus ils sont obtenus en partant de produits dont le mode de prélèvement est loin d'offrir toutes les garanties requises contre les risques d'infection secondaire, et ils déterminent enfin chez l'animal des lésions qui ne sont pas la syphilis. En ce qui concerne ce dernier point, signalons qu'avec des cultures procurées par von Niessen lui-même, Neisser, Baerman et Halberstädter, au cours de leurs expériences récentes à Java, n'ont jamais pu transmettre la syphilis au singe.

Le bacille de de Lisle et Jullien (1901) est obtenu en partant du plasma sanguin ou mieux de la sérosité des phlyctènes de vésicatoires. Mobile, il cultive facilement dans les milieux ordinairement employés.

Deux faits démontrent, pour de Lisle et Jullien, sa spécificité : 1° son agglutination par le sérum de syphilitiques en puissance d'accidents, agglutination que ne provoque pas le sérum d'individus sains ; 2° la propriété qu'il possède de fixer l'alexine contenue dans le sérum des animaux vaccinés avec les produits syphilitiques, ce qui prouverait l'existence d'une sensibilisatrice particulière.

Bien que les arguments présentés par de Lisle et Jullien en faveur de la spécificité étiologique de leur bacille pussent se prévaloir d'une rigueur qui manquait à celle de Lustgarten, von Niessen, Joseph et Piorkowsky, ils n'emportèrent pas davantage les convictions.

Les choses en étaient là, lorsqu'au commencement de 1905 un zoologiste allemand, Siegel, fit une communication qui, surtout en Allemagne, produisit une vive impression. Il décrivait dans le sang et les exsudations des syphilitiques un protozoaire minuscule, *Cytorrhyctes luis*, auquel il attribuait la production de la syphilis. Or l'intérêt de cette découverte fut tout autre que celui que pouvait en attendre son auteur.

L'opinion que *Cyt. luis* — sur lequel nous aurons d'ailleurs à revenir dans le cours de cet ouvrage (cf. chap. II, C, b) — pouvait être l'agent causal de la syphilis dut en effet être bientôt abandonnée ; mais il se trouva, par un curieux hasard, que la découverte de *Tr. pallidum*, par Schaudinn, fut la conséquence indirecte de celle de *Cyt. luis* par Siegel.

Cet historique de la découverte du tréponème a été fait de manière tout à fait intéressante par MM. Metchnikoff et Roux, lors de leur communication du 16 mai 1905 à l'Académie de Médecine, et nous ne saurions mieux faire à ce sujet que de reproduire leurs paroles.

Quoique la description et les photogrammes de Siegel ne laissassent aucun doute sur le peu de fondement de l'opinion qui voulait voir en *Cyt. luis* l'agent causal de la syphilis, « néanmoins, exposent MM. Metchnikoff et Roux, on s'est mis à la contrôler par des recherches nouvelles. Ainsi, dans l'Office sanitaire allemand, à Berlin (*Kaiserliches Gesundheitsamt*), c'est M. Schaudinn, une autorité pour tout ce qui concerne les protistes, qui a été chargé de faire cette vérification. Dans le premier exemple d'accident primaire dont il a examiné le liquide avec le mélange d'azur et d'éosine, son attention a été attirée par des spirilles assez nombreux, faiblement colorés et d'aspect particulier. Schaudinn, qui s'est beaucoup occupé des spirilles, a aussitôt compris l'intérêt de cette découverte et s'est mis à étudier ces microbes de façon très suivie, après s'être assuré de la collaboration de Hoffmann pour tout ce qui touche au côté médical de la question [1].

« Depuis très longtemps on avait déjà constaté la présence des spirilles dans les lésions des organes génitaux et même sur les muqueuses normales de ces

[1] Dans leur premier mémoire, Schaudinn et Hoffmann citent comme leurs collaborateurs les Drs Neufeld et Gonder.

organes. Ce n'est qu'à titre de curiosité historique que nous mentionnons l'opinion de Donné [1], émise en 1837, que les spirilles doivent être considérés comme la vraie cause de la syphilis. En effet, il est certain qu'avec les moyens de son époque, Donné n'a jamais pu apercevoir les spirilles si fins, décrits récemment par Schaudinn. Mais beaucoup d'observateurs ont rencontré des spirilles sur la muqueuse des organes génitaux. Je ne citerai que les cas d'Alvarez et Tavel [2], qui ont trouvé des spirilles dans le smegma; celui de Berdal et Bataille [3], qui ont découvert les mêmes microorganismes dans les produits de balano-posthite érosive [4]. Dans ces dernières années, Rona [5], à Budapest, s'est beaucoup préoccupé des spirilles qu'il a retrouvés dans les lésions gangréneuses des organes génitaux. Parmi tant d'autres observations, cet auteur cite la présence de spirilles dans neuf cas d'accidents primaires syphilitiques de l'homme; mais il ne lui vient pas à l'idée de chercher dans ces spirilles l'agent étiologique de la syphilis, car il trouve le même spirille dans des lésions non syphilitiques et même dans le smegma génital des deux sexes.

[1] Recherches microscopiques sur la nature des mucus et la matière des divers écoulements génitaux-urinaires chez l'homme et chez la femme. Paris, 1837 (*L.-B.*).

[2] *Archives de physiologie normale et pathologique,* 1885.

[3] *Médecine moderne,* 1891, p. 400.

[4] Même constatation fut faite, dans la même affection, par Csillag : Spirillen bei Balanoposthitis, *Arch. f. Derm. u. Syph.,* Bd. 46 (1898), p. 150 (*L.-B.*).

[5] *Arch. f. Dermat. u. Syphilis,* 1903-1905.

« On pourrait donc se demander si les spirilles découverts par Schaudinn, dans l'accident primaire, n'étaient pas les mêmes que ceux qui avaient été observés par ses prédécesseurs. Dès le début de ses recherches, il se pose lui-même cette question ; mais ses connaissances approfondies des spirilles lui suggèrent cette idée que dans les muqueuses des organes génitaux se rencontrent deux espèces qu'il range dans le genre Spirochaete : l'une, qu'il désigne sous le nom de *Sp. refringens* (banale), et une autre (ne s'observant que dans la syphilis) qu'il nomme *Sp. pallida*. La première est caractérisée par ses dimensions relativement grandes, par la forme des spires qui rappelle celle des vagues, et par la facilité avec laquelle elle se colore par les matières colorantes ordinaires. Le *Sp. pallida* s'en distingue par sa petitesse, par sa forme en tire-bouchon et par la difficulté de se colorer, qui exige l'emploi de matières colorantes spéciales, telles que la solution de bleu d'azur et d'éosine de Giemsa...

« Nous ne connaissons qu'un seul cas où l'on ait vu le *Sp. pallida* avant Schaudinn, seulement il s'agit d'une observation inédite. Il y aura bientôt trois ans que MM. Bordet et Gengou, à Bruxelles, ont trouvé dans un chancre un assez grand nombre de spirilles très minces, tournés en tire-bouchon et à peine colorés.

« Naturellement, MM. Bordet et Gengou se sont sentis enthousiasmés par cette constatation ;... mais

n'ayant pu trouver ce microbe dans [d'] autres accidents,... ils ont été découragés et n'ont pas poursuivi leurs recherches.

« Il y a quelques jours, M. Bordet nous a envoyé une de leurs anciennes préparations, sur laquelle j'ai pu, non sans peine, reconnaître le spirille absolument identique au *Spirochaete pallida*[1].

« Après nos premiers résultats sur la syphilis des chimpanzés, M. Bordet nous conta l'histoire de sa tentative, ce qui nous fit chercher les spirilles dans les produits syphilitiques de ces anthropoïdes... [Nos] constatations négatives ne nous permirent pas [alors] d'admettre les spirilles comme agents spécifiques de la syphilis... Ce sont les belles recherches, inaugurées par M. Schaudinn, qui nous ont amenés à rechercher de nouveau les produits syphilitiques des singes et qui nous ont fait modifier notre opinion...

« Somme toute, sur six singes syphilitiques que nous avons étudiés, nous avons constaté la présence des spirilles dans quatre cas : sur un chimpanzé, un papion et deux macaques... »

Au moment où MM. Metchnikoff et Roux annonçaient ainsi à l'Académie de Médecine la nouvelle découverte, les publications de Schaudinn et Hoffmann

[1] Rille (497) croit avoir lui-même, dès 1894, observé *Sp. pallida*, et donne à ce sujet quelques détails. D'après ce même auteur, *Vibrio linolea*, Donné, 1837, ne serait autre que *Sp. refringens*. D'après Metchnikoff et Roux (382), il y aurait également identité entre ce dernier et un spirille rencontré par Rona dans un cas de stomatite ulcéreuse mercurielle (*L.-B.*).

étaient déjà au nombre de deux : l'une, du 23 avril 1905, intitulée : « Rapport préliminaire sur la présence de spirochètes dans les produits morbides syphilitiques et les papillomes ; » l'autre, du 4 mai, « Sur la constatation de spirochètes dans le suc ganglionnaire de syphilitiques. »

Le lendemain même enfin du jour où MM. Metchnikoff et Roux faisaient leur communication à Paris, le 17 mai par conséquent, Schaudinn et Hoffmann, à la Société médicale de Berlin, faisaient eux-mêmes une communication intitulée : « Sur *Spirochaete pallida* dans la syphilis et les différences entre cette forme et les autres espèces appartenant à ce genre. » Avec une prudence toute scientifique, Schaudinn et Hoffmann spécifièrent chaque fois qu'ils n'entendaient faire autre chose, jusqu'à plus ample informé, que d'apporter des observations de faits, et qu'ils se refusaient pour le moment à émettre aucune appréciation sur la valeur étiologique du parasite étudié. Cependant, dès l'importante discussion qui suivit la communication de Schaudinn et Hoffmann, à la Société médicale de Berlin, Buschke, Pielicke, Wechselmann et Lœwenthal, Reckzeh vinrent successivement annoncer que leurs recherches leur permettaient de confirmer la nouvelle découverte. En particulier, Buschke, qui, dès le 11 mai, avait été à même d'annoncer la mise en évidence par lui du tréponème dans le foie et la rate d'un enfant hérédo-syphilitique, vint déclarer qu'il venait de le constater cette fois dans des préparations

de sang, prélevées du vivant de cet enfant. La seule note discordante fut jetée par Thesing, qui, parlant des impuretés contenues dans les préparations de Schaudinn et Hoffmann, et que leur texte ne mentionnait pas, déclara que les spirochètes qu'ils avaient observés pouvaient fort bien provenir du colorant où ils trouvent un milieu favorable à leur existence, etc. Des questions de personnes ne tardèrent pas à intervenir, et la discussion menaça de devenir orageuse. Elle prit fin sur une dernière réplique de Thesing, à la suite de laquelle le président de séance, M. le Pr von Bergmann, prononça ces paroles empreintes d'un scepticisme quelque peu ironique : « Sur ce, la discussion est close, jusqu'à ce qu'un autre agent causal de la syphilis vienne de nouveau réclamer notre attention. »

A dire vrai, après tant de « microbes de la syphilis », un jour découverts, le lendemain oubliés, il était permis de se montrer incrédule. Cette fois pourtant, ce sont les croyants qui ont eu raison. Pendant plus d'un an, ce fut un incroyable flot de communications et d'articles qui ne firent, à deux ou trois exceptions près, dont nous aurons à discuter ultérieurement la valeur, qu'apporter à la découverte de Schaudinn confirmation sur confirmation. Unanime ou peu s'en faut s'est fait aujourd'hui l'accord sur la valeur étiologique du tréponème, et il est bien peu probable que le président de la Société médicale de Berlin, ou de quelque autre ville, soit jamais appelé, par l'ordre du jour des séances, à mettre en discussion les titres de quelque

nouveau microorganisme à la dignité d'agent pathogène de la syphilis [1].

[1] Fritz Schaudinn, de la science zoologique duquel la médecine attendait la plus précieuse des collaborations, vient d'être, le 22 juin 1906, à moins de trente-cinq ans, emporté par une mort prématurée. Quatorze mois après la publication avec Hoffmann de ce mémoire qui restera célèbre dans l'histoire de la science médicale, il disparaît, ayant eu du moins la joie profonde d'assister au triomphe de sa découverte.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE MICROSCOPIQUE

La recherche de *Treponema pallidum* dans les lésions syphilitiques, sans être difficile, ne laisse pas que d'être un peu délicate. Elle exige, en tout cas, une technique parfaitement réglée. Aussi ne craindrons-nous pas, à propos de chacune de ses trois phases — prélèvement du matériel, exécution et examen de la préparation — d'entrer dans le détail, parfois minutieux, des opérations qu'elle comporte.

A. — Prélèvement du matériel

Le prélèvement du matériel n'est pas, de ces trois phases, la moins importante. Trop longtemps, en effet, l'attention des chercheurs, inquiète de l'inconstance des résultats obtenus, était tentée d'en attribuer la cause exclusive à la faiblesse d'affinités tinctorielles du tréponème, et, pour y remédier, s'efforçait de trouver des colorations susceptibles, dans une même préparation, de colorer, de manière plus intense, un nombre de *pallida* plus grand que les premiers procédés. On ne tarda pas cependant à s'apercevoir que les propriétés tinctorielles du tréponème n'étaient pas aussi spéciales qu'on l'avait cru tout d'abord, et

qu'en cette matière, en un mot, la manière de colorer vaut moins que ce que l'on colore.

Très irrégulière, en effet, est la distribution du tréponème dans les lésions; mais si l'on ne peut être sûr à l'avance qu'un prélèvement fait en tel point déterminé sera positif, du moins sait-on aujourd'hui que, dans une lésion syphilitique donnée, on a beaucoup plus de chances de rencontrer des tréponèmes en tel point qu'en tel autre. De même, pour l'examen d'un crachat tuberculeux, n'y a-t-il pas de règle permettant d'opérer à coup sûr un prélèvement positif, mais sait-on toujours bien que l'on aura beaucoup plus de chances de rencontrer le bacille de Koch, en faisant porter ce prélèvement sur la partie muco-purulente, épaisse et jaune verdâtre du crachat, que sur sa partie muqueuse, filante et incolore.

En matière de syphilis, toutefois, les choses sont un peu compliquées, et un certain nombre de précautions doivent être prises.

La première de toutes, d'ordre banal, mais très importante, consiste en un lavage soigneux, qui doit préluder à toute manœuvre de prélèvement. Ce lavage sera pratiqué très simplement avec de la gaze ou un tampon d'ouate stérilisés, imbibés soit d'eau bouillie, soit d'une solution stérilisée de chlorure de sodium à 7,5 pour 1000.

Cela fait[1], si l'on veut se mettre dans les meilleures conditions possibles pour recueillir un bon matériel

[1] Dans ce qui suit, nous aurons exclusivement en vue le prélèvement du matériel servant à la préparation des frottis colorés. Quant à la technique des prélèvements pour coupes ou pour préparations fraîches, il en sera question plus loin, en même temps que seront exposées ces deux méthodes d'examen.

d'observation, il faut avant tout — en n'envisageant, pour l'instant, que le cas des lésions cutanées et muqueuses — se bien pénétrer de la notion suivante : c'est que dans le derme siège la lésion syphilitique fondamentale, et que, selon toute vraisemblance, d'après les derniers résultats acquis par l'application de la méthode des coupes, l'infiltration mononucléaire, qui en constitue le caractère histologique essentiel, y est en quelque sorte appelée par la présence des tréponèmes, de laquelle il est permis de dire qu'elle sert ainsi de témoin. Sans doute, les tréponèmes pénètrent, quelquefois même en grande abondance, dans l'épiderme; mais ils s'y accumulent surtout dans les couches les plus profondes, les plus juxta-dermiques du corps de Malpighi, deviennent plus rares à mesure qu'on se rapproche de la superficie, et s'arrêtent généralement, très clairsemés, un peu au-dessous du *stratum granulosum* [Ehrmann (149)].

L'épiderme, d'ailleurs, vient-il à s'éroder, la superficie de la papule ou du chancre est alors le siège d'une infection mixte, secondaire et syphilitique, où le tréponème ne joue qu'un rôle accessoire [Salmon (515)]. Tout semble concourir à en rendre la recherche des plus laborieuses, et les difficultés qui résultent de sa propre rareté se trouvent énormément accrues du fait d'une préparation encombrée de débris cellulaires, de leucocytes, de précipités albumineux, d'innombrables microbes de la suppuration, enfin, brochant sur le tout, de grosses spirochètes, dont le diagnostic différentiel, à vrai dire le plus souvent facile, ne laisse pas quelquefois que d'être très délicat.

De tout ceci résulte une indication bien nette, et

c'est là où nous en voulions venir : pour avoir chance d'obtenir, avec les lésions cutanées et muqueuses de la syphilis, de bonnes préparations de tréponèmes, il faut, négligeant les couches superficielles de l'épiderme dans les lésions sèches ou l'enduit qui recouvre les ulcérations dans les lésions érosives, *ne pratiquer que des prélèvements profonds*, c'est-à-dire aux dépens *des couches profondes de l'épiderme et surtout du corps papillaire du derme.*

Les divers procédés qui ont été utilisés dans ce but dérivent en dernière analyse de deux méthodes : dans l'une, le prélèvement est global; il porte sur tous les éléments histologiques des tissus envahis par le tréponème, et utilise, dans ce but, le *grattage* et l'*excision;* dans l'autre, le prélèvement, électif, tient compte de ce que le tréponème se localise avec une prédilection toute spéciale dans les espaces lymphatiques ; il s'efforce donc de l'en faire sortir en provoquant un appel de sérosité, et emploie à cet effet le procédé de la *rosée séreuse,* celui du *vésicatoire,* celui de l'*aspiration.*

Chacune de ces deux méthodes a ses défenseurs : car si la seconde donne des préparations beaucoup plus pauvres en éléments histologiques, et, par suite, plus facilement lisibles, elle ne réalise qu'un prélèvement partiel, et met en évidence un nombre moindre de tréponèmes que la première. On ne peut donc pas dire que l'une soit supérieure à l'autre : elles se complètent réciproquement.

Si nous passons maintenant à l'application pratique de ces divers procédés, nous sommes amené à examiner successivement les différents types de lésions syphi-

litiques : macules, formations papuleuses sèches et suintantes, vésicules et pustules, gommes, terminant enfin par les ganglions lymphatiques, les liquides de l'organisme et les prélèvements cadavériques. Cette division ne tient aucunement compte de l'époque de la maladie à laquelle apparaissent les lésions : c'est qu'en effet seule importe, au point de vue du prélèvement, leur forme anatomique.

Le type de la *macule* syphilitique est la tache de roséole, dont l'examen microbiologique est assez délicat. Si nous faisons abstraction de la piqûre et des scarifications, que nous retrouverons à propos de l'examen du sang, les deux procédés qui conviennent le mieux à la recherche du tréponème, dans la roséole, sont le grattage et la vésication.

La technique du grattage sera mieux placée quand nous parlerons des formations papuleuses. Disons simplement qu'il peut être superficiel, simplement irritatif, de manière à n'aboutir qu'à l'exsudation d'une sérosité transparente ou à peine teintée de sang, — ou un peu plus profond, de façon à entraîner quelques particules de tissu. Même dans ce dernier cas, on devra s'efforcer d'éviter, dans la mesure du possible, l'hémorragie, qui, diluant et obscurcissant le matériel d'observation, pourrait rendre très difficile la recherche du tréponème. Dans ce but, on pourra employer le procédé très simple de Rosenberger, qui, après avoir fait l'hémostase de la peau avec une pince, jusqu'à ce qu'elle blanchît, fit une petite incision et aspira, avec un tube capillaire, une ou deux gouttes de sérum pur.

De tous les modes de prélèvement, le moins usité est certainement la *vésication;* mais s'il est un cas où il

semble particulièrement applicable, c'est bien celui de la roséole. Levaditi et Petresco recouvrent la lésion d'un vésicatoire cantharidien d'environ deux centimètres carrés, qu'ils laissent en place six à huit heures. Plus expéditifs, les auteurs américains donnent la préférence à des substances dont l'action est beaucoup plus rapide, par exemple à l'ammoniaque [Flexner (174), Herrman, Rosenberger], avec lequel la bulle commence à se former au bout de quinze minutes, ou au chloroforme (Rosenberger). Le liquide de la phlyctène est aspiré avec une pipette stérile et étalé sur lamelles; puis, « après avoir excisé la vésicule, on pratique un léger raclage de la surface dénudée, et les produits prélevés servent à la préparation d'autres lamelles. » (Levaditi et Petresco.)

Le procédé du vésicatoire convient aussi bien aux *formations papuleuses* qu'à la roséole, et Levaditi et Petresco l'ont employé avec succès dans le cas de papules secondaires. Mais d'un usage bien plus courant sont, en pareil cas, l'ablation et, beaucoup plus simplement encore, le grattage [1].

L'*ablation* n'est pas également indiquée comme mode de prélèvement dans tous les cas de lésions papuleuses (cette expression englobant ici aussi bien la papule chancreuse que les syphilides papuleuses secondaires et même tertiaires). L'ablation, en effet, sauf le cas d'excision thérapeutique du chancre, n'a de raison d'être

[1] Pour être complet, il nous faudrait encore parler de l'aspiration du suc papulaire à l'aide de la seringue de Pravaz; mais ce procédé n'a été qu'exceptionnellement employé dans ce cas (Herxheimer et Hübner), et nous en étudierons beaucoup plus logiquement la technique quand nous décrirons le prélèvement du suc ganglionnaire.

que lorsque la papule est ulcérée et que sa surface est devenue le siège d'une infection secondaire; la section met alors à nu des tissus non contaminés. Si l'on ajoute que ce procédé, à cause de la plaie qui en résulte, n'est guère applicable aux syphilides des muqueuses, il n'y a que le chancre et les papules érosives qui en soient justiciables. S'agit-il de ces dernières? On procédera à une simple abrasion à fleur de peau, soit au bistouri, soit à la curette tranchante[1]. S'agit-il au contraire d'un chancre? L'ablation au bistouri portera sur la totalité de la lésion, et le chancre, ainsi excisé, sera sectionné au bistouri, parallèlement à la surface cutanée, de façon à ce qu'il n'y ait pas communication entre l'érosion chancreuse, secondairement infectée, et la surface de section. Le frottis sera fait soit directement à l'aide de cette dernière, soit mieux, indirectement, après prélèvement à son niveau, d'une petite quantité de tissu, à l'aide d'un instrument quelconque stérilisé.

De beaucoup le plus pratique et le plus usité est le prélèvement par *grattage*. Prenons d'abord le cas le plus simple, celui d'une lésion *sèche,* papule ou chancre. Comme instrument, le bistouri ou la curette tranchante; mieux encore un instrument plus fin : aiguille lancéolée ou vaccinostyle, voire même le bord du couvre-objet [Lipschütz (350)]. Avec l'un ou l'autre, grattons la surface de la papule, préalablement lavée et asséchée. Grattons « légèrement, par intermittence, en évitant de provoquer le saignement ». Nous verrons « bientôt perler à la surface de la lésion un liquide

[1] Tous les instruments doivent, bien entendu, être stérilisés.

séreux, très abondant. Une fois établi, cet écoulement persiste pour ainsi dire indéfiniment, si on a soin de l'entretenir par la légère irritation que provoque le grattage de la surface ».

Le liquide ainsi obtenu a reçu de Hoffmann le nom de « *Reizserum* » — sérum d'irritation — tandis que Nicolas, Favre et André, à qui la description précédente est empruntée, donnent à cet écoulement si spécial le nom de *signe du suintement, de la rosée séreuse.* Et ils continuent ainsi à son sujet :

« Le liquide ainsi prélevé présente des particularités dignes d'être notées. On est d'abord frappé par sa pauvreté en éléments anatomiques... De plus,... le spirochète... se rencontre là en l'état de pureté presque absolue. Enfin, et nous insistons sur ce point, dans tous les cas où nous avons observé nettement, sur des lésions, le signe du suintement, nous avons trouvé le spirochète, et quelquefois en grande abondance. » Cette dernière remarque est à rapprocher de celle de Roscher, qui a vu les tréponèmes d'autant plus nombreux que plus succulentes étaient les papules.

Au lieu de rosée séreuse, voulons-nous un prélèvement qui intéresse l'ensemble des tissus? Rien de plus simple, et comme tout à l'heure, pour la roséole, un grattage un peu plus profond, un raclage un peu plus appuyé, soucieux pourtant d'éviter autant que possible l'hémorragie, ramènera une pulpe tissulaire, qu'il suffira d'étaler en couche mince sur une lamelle.

S'agit-il maintenant d'une lésion *érosive,* papule cutanée, plaque muqueuse, chancre? Nous avons dit plus haut quelles mauvaises préparations fournit l'exsudat qui recouvre l'ulcération. Donc, sauf le cas par-

ticulier où l'on voudrait se livrer à une étude spéciale de cet exsudat, on aura tout intérêt à s'en débarrasser, ce que l'on fera en lavant l'ulcération à l'eau bouillie ou à la solution saline physiologique, et en la frottant convenablement avec un tampon stérilisé. S'il s'agit d'une lésion crustacée ou recouverte d'un enduit diphtéroïde, il suffira de détacher la croûtelle ou la fausse membrane. Le fond de l'ulcération étant ainsi mis à nu et bien détergé, on agira comme dans le cas précédent; c'est-à-dire soit en provoquant, par une irritation modérée, l'issue de rosée séreuse, soit en recueillant, par un léger grattage, quelques parcelles de tissu. C'est ce dernier procédé que Hoffmann (245, 246), qui a institué à ce sujet, avec Mulzer, des expériences comparatives, considère comme donnant, de la manière la plus sûre, le plus grand nombre de tréponèmes.

Toutes ces notions étant acquises, nous pouvons passer très rapidement sur la manière d'effectuer les prélèvements au niveau des formations *vésiculeuses, bulleuses* et *pustuleuses ;* le mode opératoire est le même que celui qui a été décrit à propos des phlyctènes de vésicatoires : le liquide est aspiré à la pipette ou même directement recueilli sur lamelle, tandis que le fond de la lésion fait l'objet d'un grattage.

On pourrait être tenté de rapprocher de même — au point de vue du prélèvement s'entend — les gommes, les gommes ramollies du moins, et les lésions vésiculeuses. On s'exposerait ainsi à de nombreux mécomptes. Le contenu sirupeux d'une gomme, en effet, n'est pas un produit d'exsudation, mais bien de dégénérescence, et, d'après toutes les recherches faites à ce sujet, et dont nous aurons à reparler plus loin, semble bien ne

pas renfermer, ou, plus exactement, ne plus renfermer de tréponèmes. Si cependant l'on tenait à reprendre et à vérifier les recherches faites à ce sujet, c'est par voie d'incision [Lipschütz (350)], ou plus simplement d'aspiration, que l'on procéderait au prélèvement du liquide gommeux.

Mais ce qui est vrai du contenu de la gomme ramollie ne l'est plus de ses parois, qui en représentent les parties les moins dégénérées, et où l'on pourra, non sans difficulté d'ailleurs, trouver de plus nombreux tréponèmes. Donc, toutes les fois qu'on aura à faire à une gomme ouverte, on aura soin d'en déterger préalablement avec énergie les parois ou bords et le fond, et c'est seulement alors que, par voie de grattage, on opérera le prélèvement.

A-t-on voulu enfin exciser un nodule gommeux à l'état de crudité? Il suffira cette fois, après section, de prélever directement par grattage un peu de tissu, comme on ferait — nous le verrons dans un instant — d'un ganglion extirpé, mais en se tenant toujours plus près de la périphérie que du centre, se souvenant, en effet, que c'est au centre qu'apparaissent les premiers signes de dégénérescence, pour suivre de là une progression centrifuge.

Jusqu'ici nous avons étudié les divers modes de prélèvement qui conviennent aux lésions superficielles de la syphilis. Déjà les gommes, en tant qu'elles peuvent être sous-cutanées, nous ont éloigné un peu de la surface des téguments. Avec l'adénite syphilitique, nous quittons cette dernière de manière définitive, et nous nous trouvons en présence de deux modes de prélèvement nouveaux : extirpation, ponction.

L'*extirpation*, difficilement acceptée par le malade, reste en somme un procédé d'exception. Nous n'insisterons pas sur cette petite opération, dont on imagine facilement la technique et qui sera pratiquée sous le couvert d'une stricte asepsie : le ganglion, une fois excisé, sera sectionné, et le prélèvement pratiqué au niveau de la surface de section.

D'une exécution beaucoup plus simple est la *ponction ganglionnaire* telle que l'a décrite Hoffmann[1]. L'instrumentation se réduit à une seringue de Pravaz, stérilisée, passée intérieurement à la solution saline physiologique, faisant bien le vide, et armée d'une aiguille, forte et longue, à lumière suffisamment large. La région inguinale rasée, désinfectée, est lavée finalement avec du sérum artificiel stérile. Cela fait, on pique la peau, et, procédant avec prudence, en tâtonnant, on fait avancer l'aiguille dans la direction du ganglion choisi, que l'on a soin de bien immobiliser avec la main gauche. On reconnaît que le but est atteint lorsque les mouvements imprimés à l'aiguille se communiquent à la glande. Il ne reste plus alors qu'à aspirer lentement, non sans avoir préalablement pris la précaution de masser la glande entre les doigts.

Le suc ainsi obtenu est généralement plus ou moins teinté de sang ; il importe qu'il le soit le moins possible. Aussi sera-t-il bon, l'aspiration faite, de séparer la seringue de l'aiguille et de vider les quelques gouttes de suc qu'elle contient dans un godet stérilisé ; puis, l'ayant réadaptée, de pousser l'aiguille, toujours sous le contrôle de l'autre main, dans un ou plusieurs ganglions

[1] Schaudinn et Hoffmann (329), Hoffmann (245, 246).

voisins, en procédant toujours de la même manière. Pour faire le frottis, on choisira les gouttes les moins teintées. Il est juste de dire cependant que si Lipschütz (350) et Roscher (507) considèrent l'adjonction de sang et de particules de tissu ganglionnaire comme un obstacle à l'examen du suc, Mucha et Scherber, sans se prononcer, il est vrai, sur la difficulté de l'examen, déclarent avoir trouvé autant de tréponèmes dans les échantillons les plus chargés en éléments anatomiques, que dans ceux qui en étaient les plus pauvres.

Nous en aurons fini avec la ponction ganglionnaire, en disant qu'elle se pratique, non seulement au niveau de la région inguinale, mais partout où il existe des ganglions sous-cutanés, qu'elle constitue une petite opération à peine douloureuse et fort bien supportée. On ponctionne d'ailleurs non seulement des ganglions, mais encore des papules (Herxheimer et Hübner), une amygdale [Fanoni (161), Richards et Hunt (494)], voire même une bartholinite, en relation de voisinage avec un chancre syphilitique (Levaditi et Petresco). Mais ce sont là des applications peu importantes.

Nous allons pouvoir être beaucoup plus bref en ce qui concerne les prélèvements de liquides de l'organisme et les prélèvements cadavériques, car ils ne tirent aucune particularité remarquable de ce fait qu'ils sont destinés à la recherche du tréponème.

Le *sang* pourra être obtenu par piqûre de la peau saine (généralement au niveau de la pulpe du doigt, ou du lobule de l'oreille), par piqûre ou scarification d'un élément syphilitique (généralement une tache de roséole), par aspiration, à la seringue de Pravaz, du

sang de la rate ou d'une veine du pli du coude[1]. Dans les deux premiers cas, le sang est étendu sur lamelle, en couche aussi mince que possible ; dans les deux derniers, comme il est obtenu en plus grande quantité, il y a intérêt à le centrifuger au préalable : la technique à suivre sera indiquée plus loin. L'urine et le liquide céphalo-rachidien seront recueillis aseptiquement et, de même, centrifugés[2].

Les prélèvements cadavériques ne donnent lieu à aucune observation particulière. Qu'il s'agisse d'exciser un fragment d'organe ou de recueillir, par aspiration, un liquide tel que le sang du cœur ou la bile, on prendra toutes précautions pour éviter une infection secondaire des prélèvements opérés. Il est recommandable, pour le même motif, de pratiquer l'autopsie le plus tôt possible après le décès.

B. — La préparation

Une fois les prélèvements de tissu syphilitique effectués, la recherche du tréponème peut être conduite à l'aide de procédés variés, mais qui tous ressortissent à l'une des trois méthodes générales suivantes : examen de préparations fraîches, coloration de frottis, imprégnation de coupes à l'argent. Nous allons passer successivement ces trois méthodes en revue, terminant par quelques mots sur la technique un peu spéciale de la recherche du tréponème dans le sang.

[1] Dans tous ces cas, désinfection préalable de la peau : savon, alcool, éther.

[2] Avec le liquide céphalo-rachidien, l'obtention d'un culot pourra nécessiter une longue centrifugation : une demi-heure à deux heures (Gordon), parfois plusieurs heures (Rosenberger).

a. — *Préparations fraîches.*

Rien de plus simple qu'une préparation fraîche. S'agit-il d'un liquide pauvre en éléments anatomiques, d'une rosée séreuse bien limpide, par exemple, ou du liquide clair d'une bulle de pemphigus? On pourra l'utiliser tel quel. S'agit-il, au contraire, de pulpe tissulaire ou d'un liquide chargé en éléments anatomiques, comme le sont certains échantillons de suc ganglionnaire? On dissociera la pulpe, on diluera le liquide avec une ou deux gouttes de solution saline isotonique; puis on fera l'examen en goutte pendante [1].

b. — *Frottis colorés.*

Lorsque Schaudinn et Hoffmann donnèrent, dans leur premier mémoire, les caractères distinctifs entre *Sp. refringens* et *Sp. pallida*, ils écrivirent que, tandis qu'ils avaient pu mettre en évidence le premier de ces microorganismes par les colorants connus des spirochètes (violet de gentiane, fuchsine phéniquée, Romanowsky, etc.), ils n'avaient réussi « jusque-là » à rendre le second visible, dans les préparations, qu'à l'aide d'une modification, douée d'énergiques propriétés colorantes, de la méthode de Giemsa à l'azur-éosine. On eut tort de ne pas accorder assez d'attention à la réserve exprimée par cette expression « jusque-là », et

[1] Du moins est-ce là le procédé le plus employé. Mais on pourrait également examiner le liquide entre lame et lamelle, par exemple en l'attirant par capillarité, suivant le conseil de Mac Kee, à l'aide d'un cheveu interposé entre ces deux objets. Ajoutons qu'il y a intérêt à faire les préparations fraîches le plus tôt possible après le prélèvement du matériel.

c'est ainsi que s'établit la légende de la coloration élective du tréponème par le Giemsa. Or il fallut bientôt modifier cette opinion. On reconnut tout d'abord que le tréponème pouvait être décelé par les différents procédés dérivant, comme le Giemsa, de la méthode primitive de Romanowsky, et possédant, comme cette dernière, une action colorante élective sur la chromatine. Bientôt cette conception elle-même ne tarda pas à devenir trop étroite, et l'on finit par se rendre compte que le tréponème se laissait mettre en évidence par la plupart des colorants habituels des spirochètes, voire même par quelques-uns des colorants les plus journellement employés dans les laboratoires. Schaudinn, d'ailleurs, ne faisait-il pas connaître, moins d'un mois déjà après sa publication princeps, que ses collaborateurs, Gondér et Hoffmann, avaient réussi à colorer le tréponème par la fuchsine et par le violet de gentiane aniliné[1] ?

Il ne suffit donc plus aujourd'hui de décrire un seul procédé de coloration du tréponème pâle ; d'autre part, parmi tous ceux qui ont été proposés, l'expérience a déjà réalisé une certaine sélection ; si bien que, dans les pages qui vont suivre, nous serons autorisé à n'entrer dans les détails de technique que pour les plus couramment usités d'entre eux, ne donnant des autres qu'un rapide aperçu.

Et tout d'abord voici *le procédé de Giemsa modifié par Schaudinn et Hoffmann*, tel que ceux-ci le donnent dans leur premier mémoire :

Faire les frottis aussi minces que possible[2], les laisser

[1] Schaudinn et Hoffmann (530).
[2] Cette recommandation de *faire les frottis aussi minces que*

sécher à l'air, puis les fixer pendant environ dix minutes dans l'alcool absolu. Les mettre alors pendant 16-24 heures dans un mélange, toujours fraîchement préparé de :

1. 12 parties de la solution d'éosine de Giemsa (2 cc., 5 de solution d'éosine à 1 % p. 500 cc. d'eau).
2. 3 parties d'azur I (solution aqueuse à 1 p. 1 000).
3. 3 parties d'azur II[1] (solution aqueuse à 0,8 p. 1 000).

Après un court lavage à l'eau, on sèche et on monte dans l'huile de cèdre.

Ce procédé a perdu beaucoup de son intérêt depuis qu'on a reconnu que des colorations aussi bonnes pouvaient être obtenues de manière plus rapide, en suivant *la méthode même de Giemsa*. Celle-ci utilise la solution suivante, qui — nouvel avantage, l'ayant fait adopter par Schaudinn (522) et Hoffmann eux-mêmes — existe toute faite dans le commerce[2].

Azur II — Eosine	3 gr.
Azur II	0,8
Glycérine (Merck, chimiquement pure). . .	250 gr.
Alcool méthylique (Kahlbaum I).	250 —

Les préparations, après séchage à l'air, sont fixées 15-20 minutes dans l'alcool absolu. Pour colorer, on ajoute à environ 1 cc. d'eau distillée, d'abord 1 à 10 gouttes d'une solution de carbonate de potassium à 1 p. 1000, puis, en remuant, une goutte de la solution colorante. Les tréponèmes sont déjà colorés après 15 minutes. Temps optimum : une heure. On lave à l'eau, dont on enlève ensuite l'excès avec un papier buvard ; on laisse sécher et l'on monte dans le baume de Canada. Le tréponème pâle apparaît en rouge

possible est d'ordre général et doit être respectée quelle que soit la méthode de coloration suivie.

[1] L'azur II est un mélange d'azur de méthylène et de bleu de méthylène à parties égales.

[2] *Giemsasche Lösung für die Romanowsky Färbung*, Dr Grübler et Cie, Leipzig.

violacé ; les grosses spirochètes en bleu. Les quelques variantes qui ont pu être apportées à cette technique et qui sont relatives soit à une moindre dilution du liquide de Giemsa [1], soit à la durée de la coloration, soit enfin à la pratique de cette coloration à chaud (Preis), sont d'importance relativement secondaire et ne nous arrêteront pas. Nous ne signalerons un peu plus spécialement qu'une modification introduite par Schaudinn (522) et avantageusement utilisée par Roscher (507) et par Hoffmann et Halle, qui l'ont récemment perfectionnée : elle consiste à substituer à la fixation par l'alcool celle par les vapeurs d'osmium, qui fait mieux ressortir les spires et les extrémités du tréponème [2].

Parmi les procédés de coloration de ce microbe, dérivés de la méthode de Romanowsky, le plus employé, avec celui de Giemsa, est celui de Marino.

Le *bleu de Marino* associe à l'azur et à l'éosine le bleu de méthylène. Bien que, comme le Giemsa, il existe tout préparé dans le commerce [3], nous allons indiquer rapidement sa composition. Pour le préparer, on mélange une solution aqueuse de bleu de méthylène et d'azur (bleu, 0 gr. 50 ; azur, 0 gr. 50 ; eau, 100 gr.) avec une solution de carbonate de soude (0 gr. 50 $^0/_0$). Puis, après un séjour de 24-48 heures à l'étuve à 37°, on unit ce mélange avec une solution aqueuse d'éosine, dont le titre, variable suivant la qualité du bleu, oscille entre 0 gr. 10 et 0 gr. 30 $^0/_0$. On filtre et on obtient une poudre soluble dans l'eau et l'alcool méthylique : le bleu de Marino.

La marche de la coloration est la suivante : on fait un

[1] En particulier Hoffmann (cité par Nobl) recommande une dilution de 14 gouttes de Giemsa pour 10 cc. d'eau distillée.

[2] Lipschütz a trouvé qu'une solution d'acide acétique à $^1/_4$ $^0/_0$ décolore le tréponème dans les frottis au Giemsa, et quelques auteurs, qui ont constaté une décoloration rapide de leurs préparations à l'azur, l'ont attribuée à l'acidité du baume de Canada (Jacqué, Weitlaner). Ajoutons que Frosch a trouvé au contraire que le tréponème coloré au Giemsa résistait à l'action de l'acide acétique.

[3] Malbéqui et Cie, 9, rue Montparnasse, Paris.

frottis sur une lame de verre et on laisse sécher quelques instants. Inutile de fixer. On fait tomber sur la lame environ 1 cc. d'une solution préparée en faisant dissoudre 0 gr. 04 de bleu Marino dans 20 cc. d'alcool méthylique pur. On laisse agir environ trois minutes, et sans laver, sans même enlever l'excès de bleu, on laisse tomber sur la lame 1 cc. d'une solution aqueuse d'éosine à 1/20000[e]. On laisse agir deux minutes, on lave à l'eau, on sèche et l'on monte au baume. Le tréponème apparaît teinté très fortement en rose orangé.

Que si nous comparons maintenant la valeur des deux méthodes de Giemsa et de Marino, un point est hors de conteste : la seconde est beaucoup plus rapide que la première ; cinq minutes de coloration dans un cas, une heure dans l'autre. En ce qui concerne leur facilité d'application, il n'y a guère à faire entre elles de différences : elles sont aussi simples l'une que l'autre. Reste la question des résultats obtenus : sur ce point, après de nombreux examens comparatifs, nous sommes arrivé bien nettement à cette conclusion que le procédé de Marino ne le cède en rien à celui de Giemsa : les préparations sont aussi lisibles, les tréponèmes aussi nettement colorés, leurs détails aussi bien venus dans un cas que dans l'autre. Si bien qu'en résumé voici deux méthodes, donnant l'une et l'autre, avec une égale facilité, d'excellentes préparations, mais dont l'une, celle de Marino, est dix fois plus rapide que l'autre : c'est évidemment à celle-ci que vont toutes nos préférences.

Quant aux autres procédés qui appartiennent encore à la famille du Romanowsky, ils sont d'un usage beaucoup moins courant dans la recherche du tréponème.

Et tout d'abord, dans cette catégorie, voici la mé-

thode originale de *Romanowsky* elle-même (bleu de méthylène-éosine), qui a donné de bons résultats entre les mains de Babes et Panea (13), Bertarelli, Volpino et Bovero (51), Splendore, Galli-Valerio et Lassueur, Rosenberger, tandis qu'elle échouait entre celles de Vasconcellos, et que Herxheimer et Hübner, comme avant eux Schaudinn et Hoffmann (528), ne réussissaient à colorer par elle que *Sp. refringens*.

Rappelons brièvement la technique du procédé de Romanowsky, qui comporte les phases suivantes :

1° Mêler : *a*) Solution aqueuse saturée de bleu de méthylène. . 2 parties
b) Solution aqueuse d'éosine à 1 % . . . . 5 »
2° Agiter. Il se forme un précipité qui ne doit pas être filtré ;
3° Placer la lame (face vernissée en bas) dans le mélange pendant 2 heures;
4° Laver à l'eau, à l'alcool, sécher.

(Le Dantec, *Pathol. exot.*, 2e édit., p. 432.)

Tout proches du procédé de Romanowsky sont ceux de *Jenner*, de *Leishman* et leurs dérivés, où, au lieu de fabriquer extemporanément l'éosine-bleu en milieu liquide, on dissout dans l'alcool une poudre préparée à l'avance et qui n'est autre que le précipité filtré et séché, obtenu par la réaction d'une solution de bleu sur une solution d'éosine.

Le *procédé de Jenner* (dissolution d'éosine-bleu dans l'alcool absolu) n'a guère été employé que par Rosenberger, avec succès d'ailleurs. La variante de *Leishman* l'a été beaucoup plus souvent : Babes et Panea (13) en ont fait usage ainsi que Bushnell ; Richards et Hunt (424) en ont obtenu de bonnes colorations, inférieures cependant à celles du Giemsa, tandis que Bunch place ces

deux méthodes sur le même rang. Le procédé de May-Grünwald (solution saturée du précipité d'éosine-bleu dans l'alcool méthylique pur) aurait permis à Simonelli et Bandi de colorer *Tr. pallidum* en 5-10 secondes, tandis que celui de *Dudgeon* (dissolution à 1 p. 100 dans l'alcool méthylique de poudre de Leishman) a donné, entre les mains de son auteur, d'excellentes préparations de ce même microorganisme. Signalons encore les résultats positifs obtenus par Russell avec le Romanowsky modifié par Wright.

Une mention spéciale semble devoir être accordée à l'intéressante méthode de Goldhorn, dérivée de celle de Romanowsky-Nocht.

La préparation du colorant est un peu compliquée ; mais l'inconvénient qui pourrait en résulter est supprimé de ce fait qu'on peut se le procurer tout fait dans le commerce. Voici simplement le principe de cette préparation : on obtient d'abord une solution aqueuse de bleu polychrome dont l'une des moitiés est légèrement acidifiée avec une solution étendue d'acide acétique, puis mélangée avec l'autre. Dans la solution ainsi obtenue, on verse de l'éosine à 1/2 % jusqu'à précipitation complète. On laisse reposer 24 heures ; on filtre et on dessèche le précipité. C'est une solution de celui-ci dans l'alcool de bois commercial qui constitue le colorant de Goldhorn.

Pour se servir de cette solution, on en met, sur une préparation *non fixée,* assez pour la couvrir ; après *deux ou trois secondes,* on verse l'excès et on introduit la préparation lentement et obliquement dans de l'eau propre, le côté frottis en bas, puis on sèche à l'air. Le tréponème est coloré en rouge pourpre, qui tourne au noir ou au brun noirâtre par le Gram ou le Lugol.

Voici donc un mode de coloration qui à une rapidité et une simplicité très grandes joint la propriété

de différencier très rapidement le tréponème des spirilles saprophytiques vulgaires. Il serait très désirable de voir confirmer par d'autres auteurs les excellents résultats qu'en ont obtenus Goldhorn et son élève Mac Kee.

Des recherches théoriques ayant montré qu'une partie des affinités tinctorielles spéciales du colorant de Romanowsky semblaient devoir être attribuées à un certain corps, l'*azur de méthylène*, qui y prend naissance, l'idée devait forcément venir de préparer de nouvelles solutions colorantes, où ce corps fût directement introduit. De là résultèrent plusieurs procédés nouveaux, parmi lesquels le *Giemsa* et le *Marino* sont aujourd'hui les plus fréquemment employés, ce qui n'empèche pas quelques-uns des autres de s'être également bien comportés. C'est ainsi que Galli-Valerio et Lassueur ont obtenu un résultat positif avec l'*azur de Michaëlis*; que Launois et Lœderich signalent l'emploi qu'ils ont fait du *bleu d'azur*[1], et Babes et Panca (13) les bonnes préparations que leur ont données la « *Ziemssen's Lösung II Eosin mit Azur* ».

Plus personnelle est la technique de *Zabolotny* qui, après fixation, fait agir comme mordant une solution d'acide phénique à 5 %, puis colore en chauffant pendant un quart d'heure avec un mélange de 0,1 % d'azur et 0,2 d'éosine.

La technique de *May* est curieuse en ce que, dans un premier temps, elle réalise une coloration genre Romanowsky que, dans un second, elle transforme,

[1] M. L. (*Presse médic.,* 24 mai 1905, p. 324) donne la technique suivante : solution aqueuse de bleu d'azur à 1/1000eme, colorer pendant 12-16 heures, sécher à l'air, monter dans l'huile.

par l'adjonction d'azur de méthylène, en coloration genre Giemsa.

Le premier temps n'est autre qu'une application de la méthode May-Grünwald, indiquée plus haut. On met ensuite la préparation pendant une minute dans l'eau distillée, on la sort, et, sans la sécher, on verse sur elle une goutte d'une solution à 0,5 °/₀ d'azur de méthylène. Les changements de colorations qui se produisent alors, et que l'on peut suivre au microscope, sont terminés en 2-4 minutes.

Au cours de leurs remarquables travaux sur la syphilis expérimentale poursuivis à Batavia, Neisser, Baermann et Halberstädter, après des recherches comparatives exécutées avec la méthode ancienne de *Giemsa*, celle de *Romanowsky-Ziemann*, celle de *Schaudinn-Hoffmann*, se sont arrêtés finalement au procédé qu'utilise *Kiewiet de Jonge* pour la coloration des parasites de la malaria, et qui est une combinaison des procédés de Leishman et de Giemsa.

Solution de 0,16 d'azur II et de 0,10 d'éosine dans *q. s.* pour 100 d'alcool éthylique. Sur le frottis, faire tomber à la pipette 15 gouttes de cette solution, puis aussitôt 30 gouttes d'eau distillée. Souffler légèrement par la pipette pour mélanger. Durée de la coloration, environ une heure. Ensuite simple lavage sous un filet d'eau.

Enfin Berger (42) a indiqué une méthode de coloration rapide, en deux temps, qui se prête à de multiples combinaisons.

Voici l'une d'elles : sécher le frottis à l'air et fixer 5-10 minutes dans l'alcool absolu. Dans un premier temps, verser sur la lamelle 5 gouttes de bleu de méthylène alcalin de Löffler ; puis, au bout d'une demi-minute, 3 gouttes d'une solution d'azur II. Encore une demi-minute. Alors seu-

lement — deuxième temps — ajouter à ce mélange 6 gouttes de solution de Giemsa et laisser colorer encore 2 minutes. Eau. Papier buvard. Canada neutre.

Pour le premier temps, on peut employer encore une solution de bleu de méthylène pure, puis une solution d'azur II ou de Löffler seul; pour le second, une solution de violet de gentiane phéniqué (Czaplewsky) ou de fuchsine phéniquée non étendue, ou encore une solution saturée d'éosine dans l'alcool à 99,8 %. — Le premier temps servirait de mordançage.

Nous venons de montrer, dans les pages précédentes, que la coloration du tréponème relevait non seulement du Giemsa, mais encore des nombreux procédés dérivés de celui de Romanowsky. Il nous reste à faire voir que, mieux encore, le tréponème se laisse parfaitement mettre en évidence par un certain nombre de colorants, d'un usage ancien et journalier dans les laboratoires. Les trois plus importants sont le violet de gentiane, la fuchsine et le bleu de méthylène.

Le *violet de gentiane* a été employé en solution dans l'*eau d'aniline*, par Gonder et Hoffmann (vingt-quatre heures de coloration); dans l'alcool *éthylique* ou *méthylique*, par Bandi et Simonelli (19); dans l'acétone, par Mac Lennan (321) (étendre la solution acétonique de trois parties d'eau et filtrer avant l'usage).

Herxheimer (231) l'emploie *en solution aqueuse saturée à chaud*, filtrée après refroidissement et refiltrée tous les deux jours (Herxheimer et Löser).

Après fixation à l'alcool, on verse quelques gouttes de cette solution sur la lamelle, et on laisse colorer soit à froid pendant 15 minutes, soit mieux à chaud, pendant une minute environ, au-dessus d'une flamme jusqu'à émission de vapeurs (Herxheimer et Opificius). Lavage à l'eau. Buvard. Baume.

Cette méthode donne de très bons résultats, qui ont été vérifiés par Berger (43) et par Flügel. Supérieure au Giemsa pour la rapidité et l'intensité de la coloration, elle le serait encore pour l'étude de détail des corpuscules, flagelles, double contour, etc., mais lui céderait le pas quand il s'agit de différencier le tréponème par des finesses diagnostiques (Herxheimer et Opificius).

La méthode de Fusco diffère de la précédente en ce que, après fixation de dix minutes à l'alcool absolu, on soumet le frottis pendant cinq minutes au mordançage d'une solution d'acide chromique à 5 %. Après quoi on fait agir à froid, pendant une demi-heure, une *solution aqueuse, saturée à chaud, de violet de gentiane ou de violet de méthyle*, filtrée chaque fois avant l'usage; on lave, on sèche et on monte dans le baume.

L'emploi du violet de gentiane, en *solution phéniquée*, constitue la base des procédés de Ploeger, d'Oppenheim et Sachs.

Ploeger plonge la lamelle, sans fixation préalable, pendant une minute, dans la solution donnée par Czaplewski pour le Gram (mélange à 10 % de solution alcoolique concentrée de violet de gentiane dans une solution phéniquée à 2 1/2 %). Bien laver ensuite à l'eau. Les tréponèmes paraissent colorés en bleu pâle, même avec un grossissement de 800.

Oppenheim et Sachs recouvrent la lame, séchée à l'air et non fixée, avec leur colorant, qui est un mélange de 10 cc. de solution alcoolique concentrée de violet de gentiane avec 100 cc. de solution aqueuse d'acide phénique à 5 %. Chauffage au-dessus de la flamme du Bunsen jusqu'à émission de vapeurs. Eau. Buvard. Baume. Les tréponèmes viennent en bleu, avec tous les caractères morphologiques que leur a décrits Schaudinn, si ce n'est que leur largeur

diamétrale est un peu accrue. *Sp. refringens* est plus épais et d'un bleu plus intense.

Hoffmann (245) déclare cette méthode simple et pratique ; tel est aussi l'avis de Fanoni (161) et de Mulzer (402); Bodin (66), au contraire, se montre défavorable [1].

La *fuchsine*, expérimentée de bonne heure avec un résultat positif par Gonder et Hoffmann, ne semble avoir donné, sous sa forme habituelle de *fuchsine phéniquée de Ziehl*, que des résultats assez imparfaits [Simonelli et Bandi (552); Mac Weeney (605)]. Aussi devait-on songer à la combiner avec un mordançage préalable, comme il est d'ailleurs de pratique courante en bactériologie. Ainsi prit naissance le procédé de *Reitmann*, dont voici la technique.

Séchage à l'air et fixation pendant 10 minutes dans l'alcool absolu. Après lavage à l'eau distillée, mordançage pendant 5 minutes dans une solution à 2 $^0/_0$ d'acide phosphotungstique. Lavage à l'eau distillée et à l'alcool à 70 $^0/_0$; de nouveau eau distillée, puis coloration au Ziehl, au-dessus d'une flamme jusqu'à forte émission de vapeurs. Lavage à fond à l'eau courante, puis à l'alcool à 70°, puis de nouveau à l'eau. Sécher et monter. Sur fond clair se détachent les noyaux cellulaires foncés, et les tréponèmes d'un rouge assez intense.

Cette méthode donne de bons résultats [Doutrelepont (133), de Elizalde et Wernicke]; mais on a pu lui reprocher, à juste titre, d'être quelque peu compliquée [Hoffmann (245), Mulzer (402)].

C'est encore en une coloration à la fuchsine phéniquée après mordançage que consiste le procédé bien

[1] A propos de la coloration par le violet de gentiane, signalons que le tréponème ne prend pas le Gram (Lipschütz, Mulzer, Mac Weeney).

connu de Löffler, qui, excellent pour mettre en évidence les cils du tréponème [Schaudinn (523)], ne l'est pas moins pour colorer le tréponème lui-même [Burnet (88 *bis*)].

Le mordant de Löffler a la composition suivante :

Tannin à 25 %	10
Solution saturée à froid de sulfate ferreux . . .	5
Solution alcoolique saturée de fuchsine.	1

Employer à chaud, à émission légère de vapeurs, en renouvelant plusieurs fois le liquide (mordançage fractionné) ; colorer ensuite à la fuchsine de Ziehl, en chauffant légèrement [Burnet (88 *bis*)].

Le procédé de *Borrel*, employé par Borrel et Burnet à la recherche du tréponème, n'est, avec son « encre au tannin » comme mordant, qu'une variante du précédent.

Le procédé rapide *Proca* et *Vasilescu*, qu'expérimentèrent *Ioanitescu* et *Galasescu*, combine l'action de la fuchsine phéniquée, prise comme mordant, avec celle du violet de gentiane phéniqué.

Le frottis, fixé 30 minutes à l'alcool, est traité 10 minutes par un mordant, mélange d'une solution de 50 gr. d'acide phénique pur et de 40 gr. de tannin dans 100 gr. d'eau, avec une solution de 2 gr. 5 de fuchsine basique dans 100 cc. d'alcool absolu. On lave et on colore (1-5 minutes) par une solution contenant, pour 100 cc. d'eau distillée, 10 cc. de violet de gentiane en solution alcoolique concentrée et 5 cc. d'acide phénique.

On lave à l'eau, on sèche et on monte.

Il n'est pas jusqu'au *bleu de méthylène*, le plus banal des colorants de laboratoire, qui ne puisse servir à déceler le tréponème sur frottis. En *solution aqueuse*,

agissant pendant trois minutes, il a paru à Launois et Lœderich déceler le tréponème aussi bien que les colorants dits spécifiques; il en fut de même, entre les mains de Simonelli et Bandi (552), de sa *solution alcoolique* légèrement chauffée, et, entre celles d'Oppenheim et Sachs, du *bleu de méthylène polychrome*. Enfin, le *bleu de méthylène alcalin de Löffler*, chauffé dans un verre de montre jusqu'à émission de vapeurs, puis laissé à colorer les frottis pendant quatre heures, a voulu justifier une fois de plus, par les bons résultats qu'il a donnés à Weitlaner, sa réputation de colorant universel. Faut-il rappeler enfin que c'est avec le bleu de méthylène phéniqué de Kühne et le violet de gentiane phéniqué de Nicolle, que Bordet et Gengou, près de trois ans avant Schaudinn, ont vu le tréponème pâle ?

Parmi les derniers colorants de ce microorganisme, que nous avons encore à énumérer, nous n'insisterons plus guère que sur un seul, le *violet de crésyle*, avec lequel *Davidsohn* a su réaliser un procédé de coloration extrêmement simple et pratique.

Le violet de crésyle « R extra », de la fabrique de couleurs de Mülheim, est une poudre dont il suffit de mettre une bonne pointe de couteau dans 100 cc. d'eau, de façon à ce qu'il en reste un petit excès au fond du verre. Le frottis fixé est laissé une demi-heure dans la solution fraîchement filtrée (en 40 heures, la coloration n'est pas plus intense) ; on sèche et on monte dans le baume. — 100 cc. de cette solution reviennent environ à six centimes.

Signalons encore la solution aqueuse au 1/1000ème de *Nilblau BR* et *BB*, à parties égales, donnée par Herxheimer (230); celle de *Nilblau BR* seul ou de

Capriblau (même dilution), à laquelle Herxheimer et Hübner ont été amenés par des considérations théoriques, et qui nécessitent de seize à vingt-quatre heures de coloration; disons que Moncorvo et Vasconcellos ont coloré, avec des solutions hydroalcooliques à 1 % de safranine ou de violet-dahlia, des organismes qui ne sont peut-être pas identiques à *Treponema pallidum* (Meirelles, Terra), que Nicolas, Favre et André ont obtenu des résultats positifs avec le *violet hexaméthylé*, Oppenheim et Sachs avec la *solution de Plehn* pour la malaria, et terminons enfin en indiquant que Mulzer (403) a réussi l'imprégnation des flagelles du tréponème en leur appliquant le *procédé à l'argent de Welke*, ce qui nous amène ainsi à parler de l'emploi de ces méthodes à l'argent pour l'imprégnation du tréponème sur coupes.

c. — *Imprégnation sur coupes.*

Les méthodes à l'argent sont en effet les seules qui permettent en pratique de mettre en évidence le tréponème dans les coupes de tissus. D'autres ont été essayées, mais généralement en vain[1], exception faite de la coloration prolongée au *Nilblau*, suivie de deshydratation à l'alcool de la coupe, éclaircie ensuite à l'essence de girofle, qui permit à Herxheimer de réaliser pour la première fois la coloration du tréponème dans une coupe (Herxheimer et Hübner). Au bout de peu de temps d'ailleurs, sous l'action de l'essence de

[1] Bertarelli, Volpino et Bovero : *Giemsa, fuchsine phéniquée, bleu de méthylène, bleu polychrome*. Reischauer : *Méthode de Sternberg-Giemsa*.

girofle, les tréponèmes pâlissaient et devenaient bientôt invisibles (Herxheimer et Opificius), et ce cas présenta encore cette autre singularité d'être resté le seul où le tréponème ait pu être mis en évidence sur coupe sans l'emploi de l'argent.

Trois procédés principaux sont utilisés aujourd'hui pour l'imprégnation des tréponèmes dans les tissus : ce sont ceux de Bertarelli, Volpino et Bovero, Levaditi. et Levaditi et Manouélian.

Sous sa forme améliorée donnée par Bertarelli et Volpino (48 *bis*), la *méthode de Bertarelli, Volpino et Bovero*, dérivée de celle de van Ermenghem, pour l'imprégnation des cils des bactéries, comporte les phases suivantes :

1° Fixation dans l'alcool de fragments de tissus ne dépassant pas 0,6-0,7 mm. d'épaisseur[1]. — 2° Séjour de 3-4 jours dans un bain contenant pour 50 cc. d'eau distillée et 50 cc. d'alcool à 96°, 1 gr. 50 d'azotate d'argent et 4-5 gouttes d'acide acétique pur. — 3° Lavages répétés à l'eau distillée. — 4° Séjour de 24 heures à la température de la chambre dans le réducteur de Van Ermenghem (tannin, 3 gr. ; acide gallique, 5 gr. ; acétate de soude, 10 gr. ; eau distillée, 350 gr. — 5° Lavage soigneux à l'eau distillée. — 6° Alcool, chloroforme, paraffine, coupes de 0,3-0,7 μ. Les tréponèmes apparaissent en noir sur fond jaune.

Ce qu'on reproche généralement à cette méthode est une insuffisante imprégnation des tréponèmes. ainsi que la formation de précipités, contre lesquels Hoffmann (250) a préconisé l'emploi du chlorure d'or.

[1] Recommandation générale : dans toutes les méthodes à l'argent, n'employer que des fragments peu épais, sans quoi l'imprégnation ne serait complète qu'à leur surface, et l'examen des coupes en série donnerait l'illusion d'une moindre richesse en tréponèmes au centre qu'à la périphérie.

Quoi qu'il en soit, celle de *Levaditi* (330, 333), dérivée de celle de Ramon y Cajal, pour l'imprégnation des fibrilles nerveuses, est beaucoup plus souvent employée.

Méthode. — 1° Fixation des fragments, de 1 mm. d'épaisseur environ, dans le formol à 10 %, pendant 24 heures. — 2° Lavage et durcissement dans l'alcool à 96°, pendant 24 heures. — 3° Lavage à l'eau distillée pendant quelques minutes jusqu'à ce que les fragments tombent au fond du récipient. — 4° Imprégnation faite à 38° et prolongée 3-5 jours, suivant les tissus, dans une solution de nitrate d'argent, dont la concentration varie de 1,5 à 3 % (cette dernière pour pièces de biopsie). — 5° Court lavage à l'eau distillée et réduction ultérieure à la température de la chambre, par la solution suivante :

Acide pyrogallique	de 2 à 4 %
Formol.	5 cc.
Eau distillée	100 —

6° Lavage à l'eau distillée, déshydratation à l'alcool, xylol, paraffine et coupes (5 μ au maximum). — 7° Coloration de fond par l'un des procédés suivants : *a*) mélange de Giemsa pendant quelques minutes, lavage à l'eau, différenciation à l'alcool absolu additionné de quelques gouttes d'essence de girofle, éclaircissement à l'essence de bergamote et au xylol ; baume ; *b*) solution concentrée de bleu de toluidine, différenciation à l'alcool additionné de quelques gouttes de mélange éther-glycérine (Unna) ; éclaircissement à l'essence de bergamote, xylol, baume (Manouélian). — Les tréponèmes viennent en noir, les noyaux cellulaires en bleu, la substance fondamentale du tissu conjonctif en vert.

Ce procédé donne de très bons résultats, mais nécessite une imprégnation prolongée dans le nitrate d'argent, sans mettre, malgré cela, en évidence tous les tréponèmes d'une coupe.

La *méthode de Levaditi et Manouélian* (337) remédie à ces inconvénients en utilisant la *pyridine*, substance qui possède le pouvoir de pénétrer rapidement dans les tissus imbibés d'eau, et qui a pu être ainsi employée comme véhicule destiné à faciliter la pénétration du sel d'argent dans les tissus.

Méthode. — 1° Fixation des fragments de 1 à 2 mm. d'épaisseur, pendant 24-48 heures, dans une solution de formaline à 10 %. — 2° Lavage à l'alcool (96°) pendant 12 à 16 heures. — 3° Lavage à l'eau distillée jusqu'à ce que les pièces tombent au fond du récipient. — 4° Imprégnation par une solution de nitrate d'argent à 1 %, à laquelle on ajoute, au moment de l'emploi, 10 % de pyridine (Cogit ou Billault). Les flacons bouchés à l'émeri, contenant une assez grande quantité de ce mélange, sont maintenus 2-3 heures à la température de la chambre, 4-6 heures à environ 50° (temps de séjour dans le nitrate, variable suivant la perméabilité des organes). — 5° Lavage très rapide avec une solution de pyridine à 10 %. — 6° Réduction par une solution d'acide pyrogallique à 4 % à laquelle on ajoute, au moment de l'emploi, 10 % d'acétone purifiée (56/58) et 15 % du volume total de pyridine. La réduction s'opère déjà au bout de quelques heures. — 7° Alcool, xylol, paraffine et coupes. Les coupes sont colorées au bleu de Unna ou au bleu de toluidine, et différenciées à l'aide du mélange éther-glycérine de Unna.

Les tréponèmes, de beaucoup plus nombreux que dans les préparations par l'ancien procédé, apparaissent en noir plus ou moins foncé, les tissus en jaune pâle ; en outre, la double coloration permet d'apprécier les rapports entre les tréponèmes et les éléments cellulaires.

Pour être complet, il nous faut encore dire quelques mots de trois autres méthodes de coloration sur coupe. Celle de *Marinesco et Minea*, simple variante de celle de Levaditi, s'inspire du procédé à l'ammoniaque

de Cajal. Celle de *Petresco* utilise les bains argentiques de concentration croissante, et la lumière diffuse du jour y sert de réducteur; elle ne semble pas avoir été contrôlée. La dernière, enfin, a été employée par *Juliusberg* et *Kaiser*, qui ont réussi, sur des coupes par congélation, par la méthode de *Bielschowsky*, à mettre déjà en évidence, au bout de cinq minutes, des tréponèmes colorés en noir, se détachant parfaitement sur fond blanc [Neisser (408-409)] [1].

d. — *Coloration du tréponème dans le sang.*

La rareté du tréponème dans le sang et l'intérêt qu'y présente sa recherche méritent qu'on accorde à cette dernière une attention spéciale.

Si l'on ne dispose que de quelques gouttes de sang, recueillies par piqûre de la peau, le plus simple est de ne faire qu'un frottis au Giemsa ou au Marino : nombreux seront alors les échecs, tant à cause de la rareté du tréponème dans le sang que de la petite quantité du matériel examiné.

Si au contraire l'on a prélevé dans une veine du pli du coude un ou plusieurs centimètres cubes de sang, on pourra, après un traitement préalable que nous allons indiquer, les centrifuger, et les chances de succès seront ainsi très augmentées : tel est le principe des deux méthodes de Nattan-Larrier et Bergeron, et de Noeggerath et Stæhelin.

[1] Il est intéressant de noter que la méthode à l'argent permet de déceler le tréponème même dans des pièces conservées dans le formol depuis fort longtemps : 3 mois [Gierke (202)], 4 mois [Levaditi (333)], un an [Blaschko (60)], 2 ans [Ravaut et Ponselle, Gierke (202), Reuter (490)], 7 ans [Paschen (445)].

La *méthode de Nattan-Larrier et Bergeron,* qui ne semble d'ailleurs pas avoir été vérifiée par d'autres expérimentateurs, utilise la technique suivante, que nous ne ferons que résumer :

5 cc. de sang sont *hydro-hémolysés* par mélange dans un flacon avec 100 cc. d'eau distillée stérile, puis centrifugés. Le culot est étalé sur lames, en couche aussi mince que possible, la préparation séchée par quelques minutes d'étuve à 37°, puis fixée par l'alcool-éther. Comme, malgré tout, l'étalement forme une couche albumineuse d'une épaisseur appréciable, les auteurs ont pensé qu'il fallait traiter celle-ci comme une coupe histologique, et ont employé à cet effet soit la technique de Van Ermenghem à l'argent, soit celle de Heidenhain à l'alun de fer, qui ont l'une et l'autre donné de bons résultats.

« Aucune de ces deux méthodes, ajoutent cependant les auteurs, n'est parfaite; elles exigent des examens très minutieux et un œil exercé; mais elles donnent des résultats suffisants pour ne laisser aucun doute sur l'interprétation des figures. »

Beaucoup plus simple est la *méthode de Nœggerath et Stœhelin*, dans laquelle on décolore préalablement les globules rouges par l'acide acétique étendu :

On prélève au moins 1 cc. de sang (d'une veine ou d'un lobule de l'oreille), qu'on additionne de 10 volumes d'acide acétique à 1/3 $^0/_0$. On centrifuge et on colore par le Giemsa.

C'est cette méthode qu'on emploie toujours aujourd'hui, chaque fois que l'on a prélevé assez de sang pour pouvoir centrifuger.

C. — Examen de la préparation. Valeur comparée des préparations fraiches, des frottis colorés et des coupes.

a. — *Examen de la préparation.*

Une fois la préparation faite et portée sous le microscope, son examen va exiger l'emploi de forts grossissements, et si les derniers perfectionnements de la technique microscopique ne sont nullement indispensables, du moins leur emploi, quand il sera possible, facilitera-t-il singulièrement la recherche d'un organisme très peu réfringent, et surtout d'une ténuité telle, que son diamètre transversal, généralement de l'ordre du quart de micron, échappe même quelquefois à toute mensuration[1].

Comme oculaire, un 8 est une bonne moyenne. L'objectif sera à immersion homogène; comme distance focale, celle de 2^{mm} (ou $^1/_{12}$ de pouce, modèle courant) est suffisante; mais mieux vaut naturellement 1^{mm}5 (ou $^1/_{16}$)[2].

Ouverture : 1.30 — 1.40. Les objectifs apochromatiques, très clairs et très définissants, sont préférables, mais non indispensables; un oculaire compensateur en est l'utile complément.

Un éclairage intense est nécessaire : forte lumière du jour ou bec Auer par exemple, avec le condensateur

[1] Ploeger (456) écrit qu'un grossissement de 800 est suffisant avec sa méthode de coloration au violet de gentiane phéniqué. A titre d'indication, signalons que les microphotographies de tréponèmes reproduits dans différentes publications ont été obtenues avec des grossissements de 1000 à 4000.

[2] Mac Weeney : 1/20 (1^{mm}25).

Abbe sans diaphragme (du moins dans le cas de préparations colorées).

L'examen *systématique* de tous les points de la lame avec une platine mobile est rendu indispensable par l'inégale répartition sur cette lame d'un nombre de tréponèmes souvent très restreint [Milian (388)].

Signalons enfin l'application de l'*ultramicroscope* faite par Wechselmann et Loewenthal (603), avec la collaboration de Michaëlis, à l'étude de la structure fine de ces microorganismes[1].

b. — *Valeur comparée des préparations fraîches, des frottis colorés et des coupes.*

Au terme de cette étude de technique, nous voudrions essayer d'indiquer brièvement les résultats obtenus par les trois grandes méthodes des préparations fraîches, des frottis et des coupes, et décrire les indications respectives de leur emploi.

Il est tout d'abord un fait capital : c'est la différence *énorme* entre le nombre des tréponèmes mis en évidence sur frottis d'une part, sur coupes de l'autre. Avant que ne fût appliquée l'imprégnation sur coupes, on écrivait fort bien, dans une observation : « nombreux tréponèmes, » quand on en comptait en moyenne un ou deux par champ (Flügel, obs. 5); et Rille et Vockerodt, pour en avoir une fois trouvé douze, imprimèrent ce chiffre en caractères gras (R. et V. obs. XIII). Par contre, à côté de ces cas « heureux », combien de fois ne lit-on pas qu'un chercheur a examiné pendant

[1] Pour ce qui a trait à la technique microphotographique, voy. la note de MM. Lumière, *in* Nicolas, Favre et André (419).

des heures de nombreuses préparations, provenant d'une même lésion, avant de trouver sur l'une d'elles un *unique* tréponème? C'est à chaque instant, dans la littérature des premiers mois écoulés après la découverte de Schaudinn, que l'on trouve des faits de ce genre.

Plus tard, il est vrai, les choses se sont quelque peu modifiées. Beaucoup d'auteurs ont signalé que, l'habitude leur venant, ils obtenaient des résultats positifs de plus en plus nombreux, voire même constants, dans les cas de syphilis primaire et secondaire; et si du point de vue individuel on passe au général, on voit que la fréquence des constatations positives dans les lésions syphilitiques ressort beaucoup plus considérable de la lecture des publications récentes que de celles de 1905, par exemple.

Ce fait tient sans doute à ce que les méthodes de coloration sont mieux appliquées, à ce que les yeux, peut-être aussi, se sont en quelque sorte habitués à la recherche de cet organisme ténu, mais surtout — et ceci ne saurait faire le moindre doute — parce que le *prélèvement* du matériel d'observation se pratique de manière beaucoup plus judicieuse qu'autrefois.

Et pourtant, malgré tous ces progrès, on se déclare aujourd'hui encore très satisfait, quand on peut observer une moyenne de quatre à cinq tréponèmes par champ. Or si, au lieu d'un frottis, nous regardons une coupe, combien en voyons-nous? Des centaines ! Certaines préparations en sont réellement surchargées, et au niveau de certains « nids » il devient matériellement impossible de les compter.

De ces faits se dégage, par comparaison, une conclu-

sion évidente : c'est que la méthode des frottis colorés ne décèle qu'un nombre infime des tréponèmes réellement présents. Est-ce à dire que, par opposition, la méthode des coupes soit parfaite ? Non. Il est probable qu'elle-même ne met pas en évidence tous les tréponèmes contenus dans les tissus, et le fait qu'à côté d'exemplaires fortement imprégnés en noir foncé s'en trouvent de moins bien colorés et d'une ténuité anormale, parle bien en faveur de cette hypothèse (Hoffmann et Beer). De plus, l'imprégnation est facteur de la constitution chimique des tissus, dont nous ne savons en fait que fort peu de chose. Dès lors rien d'étonnant à ce que de deux imprégnations, faites identiquement suivant la même technique, l'une donne de bons résultats, l'autre de médiocres. La vérité est que frottis et coupes ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients, et par suite qu'il existe à leur emploi des indications différentes, qu'il nous reste maintenant à préciser.

S'agit-il simplement de rechercher la présence du tréponème dans une lésion ? Quelques auteurs préconisent dans ce but l'emploi des préparations fraîches, où, disent-ils, les mouvements des tréponèmes les signalent rapidement à l'attention de l'observateur. Il nous paraît cependant que la méthode de choix est celle des frottis colorés. Avec une technique rigoureuse — et nous insistons encore une fois spécialement sur celle du prélèvement — elle permet à elle seule, dans la plupart des cas, de reconnaître l'existence du tréponème dans une lésion. Cette donnée ne suffit-elle pas et veut-on préciser la localisation exacte du microbe, et jusqu'à ses rapports mêmes avec les éléments histo-

logiques? C'est la méthode des coupes qui s'impose.

Mais le but peut être autre, et le tréponème être recherché en vue de son étude morphologique. On s'adressera alors, en premier lieu, aux préparations fraîches, qui le montreront à l'état vivant et inaltéré, puis aux frottis colorés qui, s'ils altèrent quelque peu sa forme, révéleront du moins des détails de structure restés jusque-là inaperçus. Quant aux imprégnations sur coupes, elles montrent un tréponème épaissi par le dépôt d'argent, et se prêtant fort mal à une étude morphologique.

Veut-on observer enfin ses mouvements? Seules, bien entendu, s'y prêteront les préparations fraîches.

CHAPITRE II

ÉTUDE DESCRIPTIVE ET HISTOIRE NATURELLE DE *TREPONEMA PALLIDUM*

Le tréponème pâle doit à l'ensemble de ses caractères morphologiques un aspect spécial qui, dans la plupart des cas, permet à quiconque a eu l'occasion d'en examiner attentivement quelques préparations bien faites de le reconnaître, à l'avenir, avec facilité. « Dans la plupart des cas, » avons-nous dit. C'est qu'une assez importante restriction s'impose. Pris individuellement, en effet, aucun de ces caractères morphologiques n'est ni diagnostique, ni même absolument fixe. *Aucun n'étant absolument fixe*, il en résulte qu'un certain nombre d'exemplaires du tréponème s'éloignent plus ou moins du type classique, auquel on peut éprouver, parfois, certaines difficultés à les rattacher. *Aucun n'étant diagnostique*, il s'ensuit que d'autres micro-organismes, au contraire, pourront s'en rapprocher de telle manière que la différenciation ne laissera pas que d'en être laborieuse.

Description générale de Treponema pallidum, variations morphologiques, diagnostic différentiel d'avec les espèces voisines, tels sont donc les premiers points que nous allons avoir à étudier.

Nous aurons par là décrit le tréponème, pour ainsi

dire, en tant qu'individu. Reste à l'étudier comme membre de certains groupements. Tout d'abord, en effet, deux ou plusieurs exemplaires peuvent s'assembler entre eux, et plusieurs de ces assemblages être même particulièrement intéressants, en ce qu'ils semblent se rapporter à des phénomènes de division. Puis ces mêmes tréponèmes peuvent se trouver associés à des microorganismes très divers, et si, généralement, la présence de ceux-ci apparaît, de toute évidence, comme accidentelle, d'autres fois peut se poser la question d'une symbiose, voire même celle d'un stade évolutif du tréponème. Enfin, dans le voisinage de ce dernier, il a été possible, à plusieurs reprises, de constater la présence de formations énigmatiques, dont les rapports avec lui restent encore exclusivement du domaine de l'hypothèse.

Ainsi, ayant successivement étudié les *rapports des tréponèmes entre eux, puis avec les microorganismes et les formations diverses* qui peuvent leur être associés, nous serons logiquement amené à parler de son *évolution* ; l'ensemble des connaissances que nous aurons acquises sur cette dernière d'une part, et, de l'autre, sur la morphologie du tréponème, nous permettra d'aborder, pour en finir, le problème encore mal élucidé de sa *classification*.

A. — Description générale et variations morphologiques du tréponème.

Le tréponème pâle est un microorganisme à corps hélicoïde, très mobile. Nous étudierons d'abord ses mouvements, puis sa morphologie proprement dite, termi-

nant par un rapide exposé des tentatives de culture, d'ailleurs infructueuses, qui en ont été faites, et de quelques-uns de ses caractères biologiques que, faute de cultures, l'on n'a pu que très imparfaitement élucider.

a. — *Mouvements.*

Observé à l'état de vie — en préparation fraîche, par conséquent — *Treponema pallidum* apparaît doué d'une vive mobilité. Les mouvements sont de trois sortes : rotation autour de l'axe longitudinal, déplacements en avant et en arrière, mouvements de flexion du corps dans son ensemble [Schaudinn et Hoffmann (528-529)]. On le voit, par exemple, se visser dans un sens par rotation autour de son axe, s'arrêter brusquement, puis se mouvoir en sens inverse. D'autres fois, sans qu'il se déplace, on voit se propager sur toute sa longueur un mouvement ondulatoire, comme en produirait le jeu d'une membrane ondulante. Il se joint à cela des mouvements de tout le corps : de flexion, de reptation, ou encore en coup de fouet [Schaudinn et Hoffmann (530)]. C'est ici le lieu d'ajouter que les tréponèmes supportent bien la dilution du suc tissulaire avec la solution physiologique de chlorure de sodium, et que, dans ces conditions, on a pu les voir conserver leur mobilité encore au bout de six heures [mêmes auteurs (528)]. Mieux encore, Beer a décrit tout récemment un procédé très simple, qui lui a permis d'observer pendant 33 jours *Tr. pallidum* vivant et mobile sous le champ du microscope.

Les descriptions des divers observateurs n'ont ajouté

que fort peu de chose à celle de Schaudinn et Hoffmann. et, sous des noms différents (mouvements vibratoires, pendulaires, oscillants, etc.), s'occupent des mêmes phénomènes. Sobernheim et Tomasczewski, qui n'ont eu l'occasion d'observer que des mouvements sur place (vibratoires, pendulaires, rotation autour de l'axe longitudinal, etc.), sont seuls à envisager l'hypothèse de mouvements purement moléculaires. Presque tous les autres observateurs au contraire signalent la vivacité des mouvements de déplacement. Krzysztalowicz et Siedlecki (305), en particulier, écrivent que cette translation est suffisamment rapide pour empêcher les tréponèmes de rester longtemps dans le même champ du microscope. Ce sont eux encore qui signalent — ils sont d'ailleurs les seuls — la contraction possible, au cours de ces mouvements, du corps du tréponème, qui se raccourcirait tout en s'épaississant, deviendrait plus réfringent et présenterait des spires moins serrées et moins aiguës que précédemment. Nous aurons d'ailleurs à revenir bientôt sur cette opinion, en opposition absolue avec celle de Schaudinn, pour qui la forme de la spire est absolument constante, que le tréponème soit au repos ou en mouvement. Mentionnons enfin que Herxheimer et Opificius, ayant remarqué que les préparations *colorées* présentaient beaucoup plus de formes coudées, pliées, en fer à cheval, etc., lorsque le prélèvement du matériel avait été opéré pendant la nuit que le jour, ont eu l'impression que les tréponèmes avaient été alors surpris et fixés dans un état de mobilité plus accentuée.

b. — *Morphologie.*

L'étude morphologique de *Treponema pallidum* doit être poursuivie et sur préparations fraîches, et sur frottis colorés, ceci pour deux raisons : la première est que l'étude de certains caractères relève plus de l'une de ces méthodes que de l'autre (par exemple : la réfringence, des préparations fraîches ; la structure fine, des frottis colorés) ; la seconde, que la connaissance des résultats de l'une permet de donner à ceux de l'autre leur véritable signification (par exemple, s'il s'agit d'interpréter la figure résultant de la fixation d'un tréponème au cours d'un mouvement de flexion, ou encore d'apprécier certains caractères morphologiques artificiels, créés de toutes pièces par la fixation ou la coloration, etc.). Ces remarques préliminaires trouveront d'ailleurs, dans l'étude qui va suivre, leur meilleure illustration.

Si, pour commencer, nous regardons une préparation fraîche, nous aurons d'abord une assez grande difficulté à y voir des tréponèmes. Bientôt, cependant, notre attention ne tardera pas à être attirée par le trouble, l'agitation qui se manifeste en certaines régions du liquide. Fixons l'un de ces centres d'agitation : nous y décèlerons enfin un microorganisme hélicoïde et mobile qui n'est autre qu'un tréponème, *très faiblement réfringent,* presque incolore ou de teinte à peine grisée, « pâle » en un mot.

Cette « pâleur » se retrouve-t-elle sur les préparations colorées ? Oui certes, mais pas au point qu'on puisse en faire un caractère absolument diagnostique

du *pallidum*, et ceci demande quelques détails. Le fait qu'un microorganisme se colore faiblement est susceptible de plus d'une explication; mais la première qui se présente à l'esprit est celle d'un manque d'affinité pour les matières colorantes. Or ce fut là, précisément, celle qui eut cours immédiatement après la découverte de Schaudinn, alors que l'on croyait le Giemsa seul capable de colorer le tréponème, et encore de manière très pâle. Mais du jour où fut reconnue la multiplicité des méthodes capables de déceler le tréponème, et, par là même, l'*inexistence d'une coloration élective*, cette interprétation devenait insuffisante, et il était logique, dès lors, de chercher à expliquer par l'extrême ténuité du microorganisme la quantité minime de substance colorante déposée à sa surface. De fait, il semble bien qu'il y ait, dans cette manière de voir, une grande part de vérité, comme le prouvent les constatations suivantes : avec un procédé de finesse, comme le Giemsa, où le dépôt de matière colorante respecte ses moindres détails morphologiques, le tréponème apparaît relativement pâle; avec un autre procédé, moins délicat, comme le violet de gentiane phéniqué d'Oppenheim et Sachs, où le dépôt de matière colorante est plus massif, les détails viennent un peu moins bien, mais le diamètre apparent est légèrement accru, et l'intensité de la coloration plus grande; enfin, si nous examinons une coupe imprégnée par le Levaditi, les tréponèmes, recouverts d'une couche d'argent qui augmente leur épaisseur comme le ferait un dépôt galvanoplastique [Thibierge (579)], sont d'un noir plus ou moins foncé, et l'on ne peut vraiment plus parler de leur pâleur. Ajoutons que d'autres facteurs font encore,

d'une préparation à l'autre, varier cette dernière : durée insuffisante de la coloration, par exemple, ou au contraire, décoloration du fait de l'acidité de certains baumes de Canada.

A défaut d'une coloration élective, le tréponème possède-t-il une *coloration spécifique,* qui permette, autrement dit, de le différencier avec certitude des espèces voisines ? A ce point de vue encore, les idées ont beaucoup évolué. Pendant longtemps on a cru que cette coloration spécifique existait, et que le Giemsa, donnant au tréponème une nuance rouge-violacé, aux grosses spirochètes une teinte bleuâtre, permettait de différencier celui-là de ceux-ci. Certes, il en est bien généralement ainsi ; encore faut-il pourtant savoir que cette règle n'est pas d'une constance absolue, et que Lipschütz (350), par exemple, a pu voir le tréponème tantôt d'une nuance tirant sur le rougeâtre, tantôt lilas, tantôt davantage bleuâtre : cela, simplement en faisant varier la durée de la coloration. Mieux encore, Metchnikoff et Roux (383) citent un cas où des tréponèmes typiques, trouvés par eux dans l'accident primitif d'un macaque, étaient colorés en bleu clair par le Giemsa ; or cette lésion servit à inoculer un chimpanzé, et détermina un chancre, dans lequel les tréponèmes, morphologiquement identiques aux précédents, colorés avec du Giemsa provenant du même flacon, étaient cette fois rose pâle.

En définitive, ce que nous venons de dire jusqu'ici peut se résumer de la façon suivante : *Tr. pallidum* ne connaît ni coloration élective ni coloration spécifique ; quant à sa pâleur, elle est beaucoup moins le fait de son manque d'affinité pour les substances colorantes

que de divers autres facteurs, au premier rang desquels il convient de placer son extrême ténuité.

Le *diamètre du filament*, en effet (qu'il ne faut pas confondre avec celui de la spire), atteint au maximum 1/4 μ, et le plus souvent même est si extraordinairement petit qu'il échappe à toute mesure. Par l'exiguïté de ses dimensions transversales, le tréponème est donc presque à la limite de la visibilité microscopique, et l'on conçoit toute l'importance qui s'attache, pour son étude, pour celle de sa structure fine en particulier, à l'emploi des plus forts grossissements.

Sa *longueur* oscille en général entre 4 et 14 μ [Schaudinn et Hoffmann (529)], mais peut en atteindre sur certains exemplaires jusqu'à 18 et 20 [Mac Weeney (605), Plœger (456)].

Entre ces limites, il est assez difficile de donner une moyenne, les auteurs n'étant guère d'accord : ainsi Schaudinn et Hoffmann (528) indiquent 7 μ, et Mac Weeney (605) 12. Comment expliquer ces grandes variations de longueur ? C'est là une question assez difficile à résoudre et que nous ne ferons que signaler à présent, devant la retrouver à propos des variations du nombre des spires. De même nous aurons plus loin l'occasion de parler d'une cause d'allongement, tout artificielle celle-ci, due à l'action des fixateurs.

Le filament qui constitue le tréponème présente une section circulaire : il est donc *cylindrique* et non rubané comme le sont toutes les spirochètes qui ont été examinées à ce point de vue [Schaudinn (522), Herxheimer et Opificius]. Il est en outre enroulé sur lui-même en *forme* de tire-bouchon, de ressort à boudin, et diffère en cela de *Sp. refringens,* qui paraît simplement ondulée

et contenue tout entière dans un même plan. Si l'on veut, *Sp. refringens* figure une sinusoïde; *Tr. pallidum*, une hélice.

L'*axe* de cette hélice est rectiligne quand le tréponème est au repos, ou qu'il se déplace en ligne droite, en avant ou en arrière. Au contraire, dans les mouvements de flexion ou en coup de fouet, il s'infléchit sur lui-même, et le corps du tréponème figure alors, momentanément, un angle plus ou moins ouvert, une courbe de rayon variable, un fer à cheval. Si la flexion a eu lieu au voisinage d'une des extrémités, on a l'aspect d'un crochet et, à un degré de plus, celui d'une petite circonférence ou d'une boucle terminale. Quand le mouvement a été très énergique, l'une de ses extrémités peut venir s'entortiller avec le corps même du tréponème et réaliser les entrelacements les plus divers. Que survienne alors l'action d'un fixateur, le tréponème reste définitivement immobilisé dans l'état où il se trouve à ce moment précis : de là des aspects qu'on serait tenté, au premier abord, de qualifier d'aberrants.

A côté de ces inflexions *vraies* de l'axe du tréponème, sans doute y a-t-il lieu encore de faire une place à de *fausses* inflexions. Nous verrons en effet plus loin que l'on peut admettre comme très vraisemblable la reproduction du tréponème par division, par dédoublement longitudinal. Il semble bien alors que les deux individus ainsi formés puissent, dans certains cas, rester unis par une de leurs extrémités, tandis que leurs deux corps, divergeant de plus en plus, finissent par se trouver dans le prolongement l'un de l'autre [Krzysztalowicz et Siedlecki (306)]. On conçoit que les figures angulaires, qui résultent de ce mouvement de

divergence, puissent simuler un tréponème dont le corps serait infléchi, alors qu'il s'agit en réalité de deux tréponèmes, dont les axes divergent à partir d'un point commun.

Comme l'hélice géométrique à laquelle nous l'avons assimilé, le filament du tréponème décrit une succession de *spires* dont le *nombre*, toutefois, n'est rien moins que constant. C'est ainsi que Schaudinn représenta tout d'abord ce dernier comme variant entre 3 et 12, puis en porta successivement la limite supérieure à 14 et à 26. On a même rapporté des cas de tréponèmes de 30 spires [Bertarelli et Volpino (48 *bis*), Sobernheim et Tomasczewski], alors qu'à l'autre extrême on en décrivait de 2 à 3 spires seulement (Blaschko, Herxheimer et Löser, Kraus et Prantschoff, etc.).

On ne saurait, dès aujourd'hui, donner d'explication complètement satisfaisante de ces variations si étendues. Voici cependant ce que l'on est autorisé à dire à ce sujet. D'une manière générale, on peut admettre comme type le plus fréquent et le plus caractéristique, le tréponème qui possède de 8 à 12 ou 14 spires. Le nombre relativement élevé de celles-ci est, retenons-le, un des caractères morphologiques importants de ce microorganisme, et, toutes choses égales d'ailleurs, un exemplaire formé d'un nombre de spires supérieur à la moyenne sera toujours beaucoup plus caractéristique qu'un autre qui se trouvera dans le cas contraire. Il semble aussi, quoique cette règle souffre d'assez nombreuses exceptions, que les formes les plus typiques appartiennent aux lésions jeunes et à celles qui sont dans toute l'ampleur de leur développement. Fusco, par

exemple, les a observées de préférence dans le chancre au début, avant tout commencement de traitement, et Roscher (507) a constaté que plus riches en suc étaient les papules, plus nombreux et plus longs y étaient les tréponèmes.

Les exemplaires possédant un nombre de spires très grand, atteignant et dépassant même la vingtaine, méritent bien le nom de « formes géantes » que leur a donné Lipschütz (350). Leurs spires sont généralement très régulières, bien formées, et possèdent tous les caractères que nous aurons à décrire dans un instant à celles de *Tr. pallidum*. La nature de ces microorganismes ne fait donc pas de doute. Mais ce qu'il faut ajouter, c'est que le nombre anormalement élevé des spires est sans doute souvent plus apparent que réel, et qu'il s'agit alors non pas d'un unique, mais bien de deux, voire même de plusieurs tréponèmes, soudés bout à bout, comme semble bien l'indiquer l'amincissement du filament ainsi que l'affaissement ou même la disparition des spires aux endroits qui correspondaient à cette union de deux individus.

Nous avons déjà parlé plus haut, à propos des fausses apparences d'incurvation que peut prendre l'axe du tréponème, de cette juxtaposition bout à bout de deux exemplaires distincts, et l'avons représentée comme la seconde phase d'un phénomène de division longitudinale. Cette hypothèse est très plausible à cause de la fréquente constatation de figures pouvant passer avec la plus grande vraisemblance pour des phases intermédiaires de ce processus. Néanmoins la possibilité, dans d'autres cas, d'une division non plus longitudinale, mais transversale, n'en est pas pour cela exclue, et

l'on voit de suite quelle serait la conséquence de ce fait au point de vue du nombre des spires : qu'un tréponème normal de 10 spires se divise en deux au niveau de sa partie moyenne, il en résultera deux nouveaux individus de 5 spires seulement chacun. Cette division est-elle un mode de rénovation du microorganisme, nous dirons : formes courtes, formes jeunes. Est-elle au contraire l'indice d'une vitalité, au moins momentanément amoindrie, sous l'influence du traitement, par exemple, comme semblent l'indiquer les recherches de Wechselmann et Lœwenthal (603-604), nous penserons alors : formes courtes, formes d'involution. Et, à vrai dire, cette seconde hypothèse semble avoir pour elle plus de faits que la première. Il en est enfin une troisième, que n'exclut aucune des deux autres, mais qui se rapproche davantage de la dernière : elle se réfère aux constatations de Levaditi (333), qui a vu la fragmentation des tréponèmes résulter de leur phagocytose par les gros mononucléaires, phénomène qui pourrait peut-être aussi se réaliser — mais ceci est déjà plus douteux — à l'intérieur des cellules nobles des parenchymes hépatique et pulmonaire [Radaeli (478)] : il s'agirait donc d'une véritable destruction du tréponème.

Rénovation, involution, destruction, tels sont donc les trois processus par lesquels il est possible d'expliquer l'existence de formes courtes, à petit nombre de spires. Ajoutons-y encore celles qui, sur coupes, sont créées de manière tout artificielle par la section du microtome, et terminons en reconnaissant que — pour ce qui concerne, en tout cas, les formes les plus brèves, de 2 à 4 spires — il n'est pas toujours facile

d'affirmer qu'elles appartiennent bien à *Tr. pallidum.*

La *forme des spires* est, au point de vue morphologique, un caractère peut-être plus important encore que leur nombre. Elle est en quelque sorte définie par ce fait que l'hélice décrite possède un « pas » très court. De là cette conséquence : les spires sont *serrées* et *abruptes* (*eng und steil*), s'opposant ainsi à celles de *Sp. refringens*, lâches et mal accentuées. Elles sont de plus remarquablement *régulières*, exception faite toutefois des spires voisines des deux extrémités, un peu moins accusées que les autres (Rille et Vockerodt).

La longueur de la spire sur laquelle insiste Ploeger, mais qu'il néglige de définir, varierait entre $^4/_5$ et $1\ ^2/_3\ \mu$. Une longueur voisine de 1 μ serait en faveur du tréponème ; voisine de 2 μ, elle devrait au contraire faire songer à *Sp. refringens.*

Tout ceci est vrai de *Treponema pallidum* examiné vivant dans le suc tissulaire, étendu ou non de solution saline physiologique. Mais certaines substances, qui amoindrissent ou suppriment sa vitalité, apportent à sa configuration normale d'assez notables modifications. De là certaines formes, qui s'écartent sans doute de la description classique, mais dont la genèse s'éclaire pourtant à la lumière de quelques lignes du premier mémoire de Schaudinn et Hoffmann. Étudiant en effet l'action sur le tréponème de la glycérine concentrée, Schaudinn avait constaté les phénomènes suivants : certains individus ne se sont immobilisés qu'au bout de 5-10 minutes, persistaient alors inaltérés dans leur forme environ 1-2 heures, puis s'évanouissaient ; d'autres perdaient instantanément leurs spires et s'éten-

daient tout droit, pour se ramasser ensuite en une courte formation fusiforme, pouvant persister encore après 24 heures de traitement par la glycérine. De semblables formations furent observées aussi dans les préparations colorées.

De ces diverses modifications, retenons-en une seule, celle qui a trait à l'effacement des spires et au caractère rectiligne pris par le filament. Elle suffit à rendre compte, pour ainsi dire, de toutes les anomalies de forme observées dans les préparations et qui se ramènent aux suivantes. A un premier degré, une série de spires tout à fait normale est suivie de quelques autres plus lâches. Un degré de plus, et l'effacement aboutit à une rectitude complète ; si cet effacement affecte la région moyenne du filament, le tréponème apparaît alors formé d'une partie rectiligne comprise entre deux séries de spires régulières ; s'il en affecte seulement une extrémité, il semble formé d'une moitié absolument normale, suivie d'une autre, rectiligne, celle-ci quelquefois plus ou moins incurvée en arc de cercle. Toutes ces anomalies se ramènent donc à l'effacement plus ou moins complet d'un certain nombre de spires, dont il est logique, d'après l'expérience de Schaudinn sur l'action de la glycérine, de rapporter la cause, par analogie, aux manipulations nécessitées par le frottis [Schaudinn (522)] et surtout à la fixation; ce serait, en particulier, lorsque celle-ci surprend un tréponème adhérent par ses deux extrémités au verre du couvre-objet, qu'on verrait se réaliser la forme spéciale d'allongement portant sur les seules spires médianes [Hoffmann (246)].

Peut-être cependant cette cause n'est-elle pas la seule,

et faut-il, dans certains cas, invoquer simplement une déformation mécanique. Ainsi, dans un cas de Herxheimer et Löser, les spires n'étaient effacées qu'à l'endroit précis où un petit bourgeonnement issu d'un globule blanc venait au contact du corps du tréponème et le repoussait. De même, quand le tréponème affecte dans son ensemble une forme incurvée, les spires sont presque toujours irrégulières au point où se produit l'inflexion. Enfin, dans les coupes à l'argent, il n'est pas rare de voir un certain nombre de tréponèmes, par suite d'une véritable adaptation aux dimensions très étroites et à la forme même des espaces lymphatiques dans lesquels ils sont obligés de circuler, présenter des spires plus ou moins atténuées, en même temps que s'incurve l'axe général de leur corps, de manière à épouser la direction générale de la fente lymphatique dans laquelle ils se trouvent logés [Blaschko (60); Reines et Lipschütz].

Dernier caractère important des spires : elles conservent leur morphologie caractéristique aussi bien à l'état de repos qu'à l'état de mouvement ; autrement dit, elles ont une existence *permanente*. Elles diffèrent en cela de celles de toutes les spirochètes plus ou moins semblables à *Tr. pallidum*, chez lesquelles l'enroulement n'existe en spires serrées qu'au cours des mouvements rapides, tandis qu'au repos il redevient lâche et se rapproche de la ligne droite ; telle est du moins l'opinion classique de Schaudinn (522). Toute différente est celle de Krzysztalowicz et Siedlecki (306). D'après ces auteurs, la forme sous laquelle on décrit et l'on représente d'habitude le tréponème serait une forme de relâchement ; au cours de

leurs mouvements, les individus vivants pourraient se contracter, c'est-à-dire se raccourcir et s'épaissir, tandis que leurs spires deviendraient moins serrées et moins aiguës ; au moment de la contraction maximum, les tréponèmes prendraient une forme un peu analogue à celle d'un petit flagellé. Ces faits n'ont pas jusqu'à présent trouvé confirmation. Au contraire, il est même remarquable de constater combien, sur les préparations bien faites, le nombre des tréponèmes typiques l'emporte sur celui des tréponèmes altérés, et l'on ne peut manquer de voir là la manifestation de ce caractère qu'à si juste titre Hoffmann (246) appelle leur *élasticité.*

En dehors de la modalité si spéciale de son enroulement, *Tr. pallidum* tire un caractère distinctif important de ses *extrémités,* qui sont toutes deux *effilées en pointes* si ténues qu'il est impossible de dire exactement où elles se terminent [Milian (388)]. Encore en est-il de ce caractère morphologique comme de tous les autres, et sa constance n'est-elle que toute relative. Ainsi l'une des extrémités ou toutes deux peuvent être émoussées, ce qui, d'après Schaudinn (522), doit être mis sur le compte de la coloration. L'une d'elles peut aussi se recourber en décrivant une boucle, à moins encore qu'elle n'apparaisse terminée par une petite masse sphérique, sur la signification d'ailleurs très incertaine de laquelle nous aurons à revenir plus loin.

A l'étude des extrémités de *Tr. pallidum*, se rattache l'importante question des *flagelles.* En fait, l'existence de ceux-ci n'avait pu encore être décelée par Schaudinn lors de la publication de son premier mémoire, en avril 1905, et ce n'est que six mois plus

tard, en octobre, que la description en fut donnée par lui.

Il semble bien pourtant qu'entre temps, en juillet, les flagelles aient été aperçus par Babes et Panea, qui ont vu « émaner de l'une des extrémités du spirille un appendice onduleux, tout à fait fin, dont l'extrémité devient si fine qu'elle ne peut être exactement suivie », appendice qui, n'existant pas dans d'autres formes morphologiquement voisines du tréponème, peut servir de moyen de différenciation. Quoi qu'il en soit, c'est Schaudinn (522), qui, le premier, grâce à l'emploi de l'ancienne méthode de Löffler pour la coloration des cils des bactéries, signala explicitement la présence « à chaque extrémité du spirille d'un flagelle long, ténu », dont la longueur correspond à celle de 4-6 spires du corps proprement dit du tréponème. Il vit aussi des exemplaires généralement un peu plus gros que la moyenne, avec deux flagelles à une de leurs extrémités, ce qui lui parut être vraisemblablement un stade précurseur de la division longitudinale, telle qu'on l'observe chez les trypanosomes. L'habitude aidant, il finit par voir les flagelles avec le Giemsa et même sur l'objet vivant.

Ces résultats furent confirmés, en particulier, par Herxheimer et Löser, avec le Giemsa ou la solution aqueuse saturée à chaud de violet de gentiane (ce qui exige de forts grossissements et un œil exercé), et par Goldhorn (cité par son élève Mac Kee) à l'aide de sa méthode personnelle de coloration, que nous avons décrite plus haut. Deux notes discordantes se sont pourtant fait entendre : d'une part, Krzysztalowicz et Siedlecki considèrent que le dessin schématique de

Schaudinn « ne permet pas de penser que ce qu'il décrit comme cils soit autre chose que l'extrémité effilée du corps du spirille pâle ». Ils ont, avec le Giemsa et surtout le Marino, trouvé fort souvent des formes absolument semblables, dont ils donnent d'ailleurs de fort belles reproductions, et qu'ils ne peuvent considérer « que comme l'une des phases d'allongement du corps » (nous avons dit, en effet, que Kryzsztalowicz et Siedlecki admettaient l'existence de mouvements alternatifs de contraction et d'allongement du corps du tréponème). D'autre part, enfin, Borrel (74), employant la méthode de Löffler, n'a pu voir que « cinq à six fois (sur des milliers de microbes examinés) l'apparence d'un cil très fin, à l'un des pôles, inséré latéralement à l'extrémité du microbe, et présentant des ondes sinueuses en tout semblables aux sinuosités du microbe lui-même ». Loin de conclure avant de nouvelles recherches, il déclare au contraire « fort possible que les vrais cils du microbe de la syphilis restent à colorer ». D'ailleurs, dans un travail récent, Hoffmann et Prowazek mettent précisément en doute la nature de ces flagelles et émettent l'idée qu'il semble s'agir là simplement d'un prolongement terminal du périplaste.

D'une manière générale, la question de l'appareil locomoteur de *Tr. pallidum* est assez mal connue, et si les flagelles sont encore un sujet de controverse, l'existence même d'une *membrane ondulante* est loin d'être actuellement démontrée. Dans son premier mémoire en collaboration avec Hoffmann, Schaudinn écrivait qu'une membrane ondulante, à l'état de simple indication, pouvait être quelquefois aperçue; et, dans leur troisième publication, il parlait encore de

mouvements ondulatoires, paraissant traduire le jeu de cet organe. Quelques mois passèrent, quand parut, en octobre 1905, un article, signé de lui seul [Schaudinn (522)], où il déclarait que, par l'emploi de la méthode de Löffler, il était arrivé à mettre en évidence les flagelles, qui lui avaient jusque-là échappé, alors qu'il avait échoué à déceler la membrane ondulante, dont l'existence lui avait paru, antérieurement, pouvoir être soupçonnée sur préparations fraîches. Loin même de dessiner une telle membrane, comme c'est le cas chez *Sp. plicatilis*, le périplaste lui a paru présenter un développement uniforme tout autour de l'axe du microorganisme, pour s'effiler aux deux extrémités et se prolonger sous forme de flagelles. Toutefois Schaudinn ne se prononçait pas de manière catégorique, annonçant de nouvelles recherches qui montreraient si l'absence de la membrane était bien réelle, ou seulement apparente et due à sa minceur. Or il ne publia plus rien à ce sujet; seulement, deux mois plus tard, à la Société de Dermatologie de Berlin, Hoffmann, présentant, au nom de son collaborateur, des microphotographies de la membrane ondulante des grosses spirochètes, dit vouloir encore rappeler « que Schaudinn, comme on sait, avait vu de même une membrane ondulante chez *Spirochaete pallida* vivante, mais qu'il n'avait pu cependant jusqu'ici la mettre en évidence, ni par voie de coloration ni par la photographie ».

Les autres observateurs ont été encore moins heureux. Ni Rosenberger, ni Goldhorn (cité par Mac Kee) n'ont pu rien constater. Herxheimer et Löser, qui avaient pris pour membrane ondulante une apparence

claire accompagnant le tréponème, ont vu qu'il s'agissait en réalité de stries l'entourant régulièrement sur préparations colorées en bleu. De même, Krzysztalowicz et Siedlecki (306), sur frottis au Marino, ont « observé souvent des contours pâles, entourant l'axe fortement teinté du corps du spirille », mais sans qu'il leur ait jamais été donné de constater l'existence d'une membrane ondulante. Mac Weeney (605) enfin a bien vu, sur certains exemplaires, une ligne extrêmement mince, paraissant franger la concavité de quelques spires et faisant penser à une membrane ondulante; mais peut-être aussi, comme il le dit, s'agit-il simplement de formes doubles. Schütz décrit d'ailleurs un aspect absolument analogue, mais ne se risque pas à l'interpréter.

Les difficultés que nous venons de rencontrer à propos de l'étude des flagelles et surtout de la membrane ondulante du tréponème ne vont faire que s'accroître si nous abordons maintenant celle de sa *structure fine*. Que l'on veuille bien se rappeler l'extrême ténuité de son corps, et l'on comprendra, sans plus, quels obstacles doit avoir à surmonter la recherche de détails infiniment petits, à l'intérieur d'un filament n'ayant lui-même souvent que moins de 1/4 μ de diamètre. En fait, si l'on a décrit un assez grand nombre d'aspects divers, les interprétations qu'on en a données sont tout hypothétiques, et il règne, dans ce domaine, une grande confusion. Faute d'expliquer, essayons du moins de classer.

Jusqu'ici nous avons parlé du corps du tréponème comme s'il s'agissait d'un filament cylindrique homogène. Précisons un peu. Par sa méthode de coloration

au violet de gentiane, Herxheimer (231) a pu mettre en évidence un *double contour*; le tréponème paraît ainsi limité entre deux bords parallèles plus fortement colorés. D'autre part, le même auteur, en collaboration avec Opificius, eut l'occasion de voir sur une coupe à l'argent un exemplaire qui, à l'une de ses extrémités, avait été incomplètement imprégné ; à ce niveau, le double contour seul ressortait en noir, et là où avait porté obliquement la coupe, limitait avec netteté la section du tréponème de manière à rendre manifeste la nature tubulaire de ce dernier.

Voici, en quelque sorte, pour les linéaments extérieurs du filament. Avant de pénétrer plus loin dans l'étude de sa structure intime, pouvons-nous savoir quelque chose de la nature même de sa substance, et, parce qu'il se colore comme un noyau de protozoaire (Dalous), parce qu'il manifeste de l'affinité pour les colorations dérivées de la méthode de Romanowsky, sommes-nous en droit de supposer, avec Mac Weeney (605), qu'il soit constitué par de la *chromatine*? Tout ce que l'on peut répondre, c'est que la chose n'a rien d'impossible, mais qu'en tout cas la raison donnée n'a que la valeur d'un argument et non d'une preuve. Souvenons-nous, en effet, que le tréponème n'a pas pour le Romanowsky d'affinité exclusive, et qu'il prend, avec la plus grande facilité, quelques-unes des couleurs basiques d'aniline les plus usitées dans les laboratoires.

Ceci dit, abordons enfin l'étude de la *structure fine* proprement dite de *Tr. pallidum*. D'une manière générale, les recherches entreprises à ce sujet ont mis en évidence plusieurs variétés de corpuscules, que l'on

peut répartir en trois groupes, suivant qu'ils sont situés à l'intérieur du filament, accolés à lui, ou appendus à son extrémité.

1° Parmi les corpuscules situés *à l'intérieur* du filament, il en est un certain nombre qui ont été considérés comme *noyaux ;* mais plus ou moins affirmatifs sont à ce sujet les observateurs. Ainsi Mulzer (402) rapporte simplement avoir vu, « à la jonction du tiers moyen et du tiers distal, un léger renflement fusiforme dont la nature nucléaire ne pouvait être prouvée avec certitude. » De même Mac Kee ne parle que des noyaux « supposés » du tréponème, mis en évidence au nombre tantôt de un, tantôt de deux, par son maître Goldhorn. C'est au contraire par affirmation que procèdent Wechselmann et Lœwenthal (603), qui, en collaboration avec Michaelis, ont pu, grâce à l'ultramicroscope, déceler « maintes fois » l'existence d'un noyau ; leurs constatations n'ont d'ailleurs pu être confirmées par Kraus et Prantschoff, malgré des recherches spécialement entreprises à cet effet. Vraiment originale enfin est la manière de voir de Krzysztalowicz et Siedlecki (306) : presque sur chaque spirille, qu'ils se soient servis du Marino ou de toute autre méthode de coloration, ils ont pu mettre en évidence un espace clair. Or c'est précisément cet espace, vide en apparence, qui, à leur avis, répondrait entièrement au noyau cellulaire. Ils pensent, en effet, que, semblable au noyau de beaucoup de protozoaires, celui de *Tr. pallidum* ne contient que très peu de chromatine; ce qui expliquerait pourquoi, dans les préparations, il aurait cette apparence d'espace vide. Il ne serait pas impossible d'ailleurs que, sur un des

côtés du noyau transparent, existât un corpuscule de chromatine extrêmement ténu et fortement coloré, comme une sorte de caryosome. Mais ce sont là choses si fines, si difficiles à apercevoir qu'on ne saurait être affirmatif à ce sujet.

La question d'interprétation se complique encore lorsque le tréponème, au lieu de contenir un seul corpuscule, en renferme plusieurs, formant une sorte de chapelet. Mac Weeney (605), dans ce cas, n'accorde pas à tous la même valeur; d'après lui, le filament possède une apparence granuleuse due à l'existence de points alternativement plus et moins réfringents; de plus, sur quelques exemplaires, il a observé, à une des extrémités, une granulation plus large que les autres et située sur les côtés de l'organisme. Peut-être s'agit-il d'un noyau ou d'un blépharoplaste? Il ne conclut pas. Wechselmann et Lœwenthal (603), qui, en collaboration avec Michaelis, ont vu, comme nous l'avons dit, que certains tréponèmes n'étaient en réalité qu'une colonie de deux ou plusieurs individus juxtaposés bout à bout, ont observé également que, dans ce cas, chaque individu possédait son noyau; et c'est de leurs constatations que Schütz, qui a observé dans le filament des alternances de zones claires et de zones sombres (celles-ci deux fois plus larges que celles-là), songe à rapprocher les siennes. Enfin, toujours dans le même groupe nous semblent pouvoir être rangés certains corpuscules décrits avec précision par Herxheimer (231). Très petits, de forme plate, visibles seulement aux plus forts grossissements, ils remplissent l'espace compris entre les contours du tréponème, sans guère faire de

saillie ni d'un côté ni de l'autre, et sont d'une incommensurable minceur. Ils sont toujours situés à l'intérieur du filament, jamais à son extrémité. Leur nombre, variable, est, en général, proportionné à leur longueur. Ils auraient la signification de blépharoplastes, et leur pluralité s'expliquerait ici encore par l'existence non pas d'un seul tréponème, mais bien d'une colonie d'individus résultant d'une division longitudinale et n'ayant pas encore acquis leur indépendance complète (Herxheimer et Löser).

Outre ces corpuscules internes et extrêmement petits, Herxheimer (231) en avait primitivement décrit de plus volumineux, arrondis ou ovales, atteignant en longueur presque 1 μ, et variant en largeur entre $^1/_4$ et $^3/_4$ μ. Ainsi les parois du filament semblaient plus ou moins fortement distendues, repoussées, bossuées à leur niveau. Le plus souvent colorés, ces corpuscules étaient parfois incolores et fortement réfringents. Or des recherches ultérieures prouvèrent à Herxheimer et Opificius qu'il s'agissait là non pas de corpuscules inclus dans le tréponème, mais bien de formations simplement superposées : précipités de matière colorante ou corps étrangers divers.

Berger (43) a eu également l'occasion d'observer, mais exclusivement sur les préparations provenant d'une seule papule, des figures intéressantes, dont les unes se rapprochent de celles décrites par Herxheimer, tandis que les autres sont d'une interprétation plus difficile. Sur les premières, on observe un épaississement minuscule et sombre du tréponème, et il semble bien, de l'avis de Berger, qu'il s'agisse là de formations identiques à celles décrites par Herxheimer à

l'intérieur même du filament, dont elles font partie intégrante. Faisons cependant remarquer que certains de ces épaississements diffèrent de ceux de Herxheimer en ce qu'ils se trouvent situés au point de jonction ou d'entre-croisement du tréponème avec certains petits filaments ondulés, ressemblant eux-mêmes d'assez près à des tréponèmes ou à des fragments de tréponèmes. Ne peut-on supposer que dans ce cas particulier du moins l'épaississement ne soit qu'une apparence trompeuse, créée par le fait même de cette jonction ou de cet entre-croisement? Quoi qu'il en soit, Berger a observé encore sur le trajet du filament une seconde catégorie de corpuscules, qui se distinguent des précédents par un diamètre sensiblement plus grand et par leur aspect de petite sphère très réfringente, de couleur rouge violet très foncée. L'idée d'une boucle du tréponème étant exclue par la description donnée, on ne peut s'empêcher de comparer ces petites sphères à la seconde variété des corpuscules décrits par Herxheimer et qui ne sont, nous le savons, que des productions accidentelles. Berger pourtant, disons-le, s'élève énergiquement contre cette conception, et considère les sphérules en question comme faisant partie intégrante du tréponème, à la reproduction ou à la division duquel elles se rattacheraient peut-être.

2° Nous serons retenu moins longtemps par la description des corpuscules simplement *accolés* au corps du tréponème. Herxheimer (231) les représente comme étant ovales ou arrondis, colorés ou non, et réfringents. Ils sont situés distinctement en dehors du contour des spires. Proviennent-ils du corps du tréponème, ou ne sont-ce que de simples corps étrangers? les deux hypo-

thèses sont également possibles, dit Herxheimer, qui ne se prononce pas. Des formations analogues ont été vues par Berger (43), Hoffmann et Beer, et par Nicolas, Favre et André (420).

3° Les corpuscules *terminaux* sont ceux qui ont été les premiers et le plus souvent observés. Il est d'ailleurs très probable que l'on a dû ranger souvent, par erreur, dans cette catégorie, divers aspects résultant de l'enroulement sur elle-même de l'extrémité du tréponème : la petite surface circulaire délimitée par la boucle ainsi formée en imposant assez facilement pour une petite sphère. Des figures semblables ont été observées par Doutrelepont (133), par Herxheimer (231) seul ou en collaboration avec Löser ou Opificius, et par Levaditi (333) seul ou en collaboration avec Petresco.

Mais laissons là ces corpuscules faux, et considérons les vrais. Ils peuvent être uniformément colorés et se présenter alors soit sous forme d'un simple épaississement punctiforme de l'extrémité du tréponème, soit, s'ils sont de dimensions un peu plus grandes, comme une petite sphère, à elle appendue [Berger (43), Bertarelli et Volpino (48 *bis*), Weitlaner)]. Quelquefois l'emploi d'un plus fort grossissement permet de constater l'existence d'une zone centrale moins colorée, dans une petite sphérule qui avait paru tout d'abord uniformément teinte ou imprégnée [Bertarelli et Volpino (48 *bis*)]. D'autres fois encore, on observe une petite masse réfringente entourée par la ligne de contour du corps et centrée souvent d'un point de couleur sombre [Herxheimer (231)]. Enfin il peut s'agir d'une petite sphère entièrement réfringente. Le plus souvent ces

formations n'existent qu'à l'une des extrémités du tréponème; quelquefois cependant, elles s'observent aux deux [Berger (43)].

Kraus et Prantschoff ont observé très fréquemment des formations courtes de deux à trois spires seulement, ressemblant à des débris de tréponèmes et terminées par une petite boule bien colorée. Herxheimer (231) également a fait une constatation à peu près semblable.

L'interprétation qu'il convient de donner à ces corpuscules terminaux est encore très obscure. Quand il existe un simple épaississement punctiforme de l'extrémité du filament, on a pu se demander s'il ne s'agissait pas là d'une apparence trompeuse, causée par une section oblique (Herxheimer et Opificius). Mais lorsqu'il s'agit d'une sphérule bien délimitée, il faut une autre interprétation. Nicolas, Favre et André (420) pensent à la possibilité de l'existence d'une spore, mais n'osent rien affirmer. Kraus et Prantschoff ont observé à l'état de liberté, dans les préparations, les mêmes petites boules, bien colorées, qu'ils avaient vues à l'extrémité des formes courtes. de deux à trois spires seulement, et se demandent si ces formes vibrionnaires à boules terminales ne sont pas dues à un phénomène d'involution ou de plasmolyse, ou encore à un processus de résolution, analogue à celui qui, dans le phénomène de Pfeiffer, aboutit à la transformation en petites boules du vibrion cholérique. Enfin Herxheimer, après avoir d'abord songé à une assimilation possible des corpuscules terminaux à des centrosomes, remarqua que, tel qu'il les avait observés (c'est-à-dire sous forme de petites masses réfringentes, entourées par la ligne

de contour du corps et centrées d'un point de couleur sombre), ils présentaient une grande ressemblance avec certains corpuscules existant à l'état libre dans les préparations, et se laissant différencier distinctement en noyau, protoplasme et membrane. Maintenant quelle est la signification de ces corpuscules indépendants, situés dans le voisinage des tréponèmes, qu'ils ne touchent cependant pas? Représentent-ils une forme de développement de ces derniers? En sont-ils complètement indépendants? C'est là un problème qu'on ne saurait aujourd'hui résoudre.

c. — *Tentatives de culture du tréponème. De quelques-uns de ses caractères biologiques.*

Toutes les tentatives faites pour *cultiver Tr. pallidum* ont jusqu'à présent échoué. Négatives en particulier furent les recherches entreprises par Hoffmann (246) et Ficker, en partant soit du chancre (raclage des couches profondes), soit des ganglions syphilitiques; négatives encore celles de Neisser. Baermann et Halberstädter avec le sang, la moelle des os, la sérosité chancreuse. Bertarelli, Volpino et Bovero ne furent pas plus heureux en ensemençant du suc ganglionnaire sur sang humain additionné de citrate de sodium, ni Richards — seul ou avec Hunt (494) — en ensemençant (après s'être assuré de l'existence du tréponème) du sang de la médiane basilique sur bouillon ordinaire ou glycériné, du sang de tache de roséole sur sang additionné d'agar, de la sérosité de phlyctène de vésicatoire sur bouillon

glycériné. Rosenberger enfin essaya, sans plus de succès, des cultures, aérobies ou anaérobies, sur sérum liquide de sang humain, maintenu pendant trois semaines à 37° C. Sa méthode consistait à aspirer, dans un tube capillaire, une certaine quantité de sérosité d'une phlyctène de vésicatoire chez une personne saine, et à y ajouter une goutte ou deux de sérosité d'une phlyctène obtenue par application d'un vésicatoire sur un élément éruptif d'un syphilitique. Le tube était ou scellé à la lampe ou bouché avec du coton.

Ajoutons cependant que, ces derniers mois, l'on a eu à enregistrer quelques résultats heureux dans le domaine de la culture des spirilles. En particulier, le procédé des sacs de collodion placés dans la cavité péritonéale du lapin vient de permettre à Levaditi de réaliser successivement la culture du *Spirillum gallinarum* sur gélose glucosée, puis sur sérum de poule ; celle du spirille de la *tick-fever* sur sang de macaque ; celle enfin de *Sp. refringens* sur sérum humain, en symbiose avec des bactéries anaérobies. Ces résultats semblent donc autoriser l'espoir d'ajouter quelque jour *Tr. pallidum* à cette liste.

Pour le moment, en l'absence de toute culture, notre connaissance des *caractères biologiques* du tréponème est très limitée. Cependant, faute de mieux, on peut considérer sa présence dans certaines lésions comme réalisant une sorte de culture *in vivo* et s'en servir pour quelques recherches. Ainsi ont fait Klingmüller [*in* Siebert (547)] et Siebert (548) pour étudier la manière de se comporter du tréponème *vis-à-vis des substances filtrantes*. Des papules, prélevées par abrasion, étaient coupées puis broyées, et l'on étendait la bouillie ainsi obtenue,

renfermant le tréponème en grandes quantités, de solution saline physiologique. Après passage au travers d'un filtre en papier, on ne pouvait plus trouver que très peu de tréponèmes ; après passage au travers d'un filtre en porcelaine, on ne pouvait plus, même après centrifugation, en trouver aucun. Ainsi se trouvaient confirmées les recherches de Neisser, Klingmüller et Baermann, et celles de Metchnikoff et Roux, qui avaient antérieurement montré, par voie purement expérimentale, que le virus syphilitique ne traversait pas les bougies filtrantes.

Il ne semble pas que l'*agglutination* du tréponème ait fait l'objet de recherches systématiques. Le mot a été employé par Levaditi (329, 333) à propos d'amas de tréponèmes observés à l'intérieur de vésicules de pemphigus syphilitique. Mulzer (402), également, a constaté des amas de ce genre. Mais s'agit-il réellement là d'un phénomène d'agglutination? Peut-être, jusqu'à nouvel ordre, serait-il prudent de ne pas user de cette expression. Quoi qu'il en soit, nous-même, alors que nous poursuivions des recherches sur la présence du tréponème dans le sang, et pensant que dans le sérum des sujets syphilitiques traités il doit y avoir des anticorps (agglutinines, etc.) capables d'agglutiner les spirilles, nous avons mélangé 20^{cc} de sérum de syphilitique contagieux et jamais traité avec 20^{cc} de sérum de syphilitique guéri et ayant été longuement traité par des injections mercurielles. Après avoir laissé les deux sérums en contact pendant cinq, six, huit heures, et après centrifugation, nous n'avons absolument rien trouvé dans les culots. Ceci ne prouve d'ailleurs rien contre la possibilité d'une agglutination, et montre

seulement qu'il n'y avait pas de tréponèmes dans le sang que nous avons étudié.

La *fragilité* du virus syphilitique a été mise depuis bien longtemps en évidence par la clinique. Kraus a cru pouvoir en trouver une confirmation microbiologique dans ce fait que, sur des chancres excisés, qui étaient restés environ douze heures dans la glace, il ne put trouver aucun tréponème, tandis qu'ils avaient pu être décelés dans le chancre frais. Cet argument ne porte pas. Deux frottis, d'une même préparation, faits immédiatement l'un après l'autre, peuvent être très bien, l'un positif, l'autre négatif, et l'inégale répartition du tréponème dans les tissus est suffisante pour rendre compte de ce fait. D'autre part, maintes et maintes fois des prélèvements effectués lors d'autopsies plus ou moins tardivement faites se sont montrés parfaitement positifs : par exemple, vingt-six heures après le décès, dans une autopsie d'adulte, de Jacquet et Sézary. En fait, seule la disparition rapide des mouvements du tréponème sur une lésion excisée ou sur le cadavre pourrait servir de confirmation microbiologique au fait clinique qui nous intéresse. Il ne semble pas qu'on se soit beaucoup inquiété de recueillir des cas de ce genre. Pourtant, dans une observation de Levaditi, où l'autopsie fut pratiquée treize heures après la mort, on trouve signalé que, le soir même de l'autopsie, l'examen des frottis non colorés permit de reconnaître la présence de nombreuses spirochètes *immobiles* dans le tissu hépatique.

B. — Diagnostic différentiel du tréponème.

La question du diagnostic différentiel du tréponème peut se trouver posée à propos de sa ressemblance, soit avec certains éléments histologiques des tissus, soit avec diverses spirochètes.

a. — *Diagnostic différentiel du tréponème avec certains éléments histologiques des tissus.*

L'incertitude est généralement beaucoup plus facile à lever dans le premier cas que dans le second. Il s'agit presque toujours alors d'une fibre ou d'un filament plus ou moins onduleux, et l'aspect des objets diffère suivant qu'il s'agit d'un frottis coloré ou d'une coupe.

Sur frottis, il est bien rare qu'un de ces longs filaments, laissés derrière eux par les leucocytes déformés, étirés, écrasés, puisse en imposer pour un tréponème. Il suffira, en tout cas, d'étaler l'exsudat avec précaution, pour que cet inconvénient ne se produise pas [Salmon (515)]. Mais bien plus souvent il s'agit de filaments de fibrine, de mucus (Rosenberger), de chromatine [Milian (388)] ou de fibrilles de nature connective (Risso et Cipollina), toutes formations qui peuvent, dans certains cas, simuler vraiment d'assez près l'apparence onduleuse et ténue du *pallidum*. « Les filaments de fibrine, écrit Milian (388), sont rarement aussi onduleux que le spirille ; ils sont généralement rosés. Les filaments de chromatine peuvent avoir des tours de spires nombreux, mais ils sont généralement colorés en

bleu par l'azur du réactif. Si l'on avait d'ailleurs la moindre hésitation, il suffirait de suivre le filament dans toute sa longueur. L'une des extrémités se renfle généralement en massue, ou bien va se perdre dans le noyau qui lui a donné naissance. » Les extrémités, brusquement cassées et non effilées, de la plupart de ces débris histologiques, sont encore un bon moyen de reconnaître leur nature [Salmon (515)]. Quant à l'opinion d'Omeltchenko, d'après laquelle les tréponèmes seraient non pas des microorganismes, mais des fibrilles conjonctives, elle n'a plus aujourd'hui qu'un intérêt de curiosité.

Sur coupes, les principales causes de confusion qui ont été signalées résident encore dans l'aspect trompeur que peuvent revêtir des filaments de fibrine, de fibres élastiques, des fibrilles conjonctives ou nerveuses et des contours cellulaires. Buschke et Fischer (98) déclarent qu'il est moins rare qu'on le croit de voir certaines formations — comme des filaments de fibrine, etc. — ressembler à ce point au tréponème que les plus habiles peuvent s'y laisser prendre, et ne révéler leur véritable nature qu'après examen très minutieux, voire comparaison avec des préparations sûres, ou postcoloration aux couleurs d'aniline. Ces mêmes auteurs ont insisté sur des difficultés parfois insurmontables rencontrées dans l'examen du tissu cérébro-médullaire de l'enfant, à cause de la ressemblance de certaines fibrilles nerveuses avec des tréponèmes, et les mêmes faits ont été signalés en France par Ravaut et Ponselle.

Moins aptes à induire en erreur sont les fibrilles conjonctives aux ondulations très douces, à l'assemblage d'un parallélisme parfait [Blaschko (58)], et les fibres

élastiques qui, si foncées qu'elles soient, conservent toujours une teinte brune, sans atteindre le noir franc du tréponème (Herxheimer et Opificius). Quant aux contours cellulaires, il suffira d'un examen quelque peu attentif pour les faire reconnaître.

b. — *Diagnostic différentiel du tréponème avec diverses spirochètes.*

Dans des conditions autrement délicates peut se présenter le diagnostic du tréponème avec diverses variétés de spirochètes. Sans doute, dans la grande majorité des cas, la distinction est facile; mais d'autres fois elle nécessite une attention extrême, un œil très exercé; elle peut même, quoique exceptionnellement, demeurer impossible. On conçoit pourtant quel intérêt majeur s'attache à ce diagnostic, quand il s'agit de lésions ulcérées des organes génitaux ou de la muqueuse buccale.

L'incertitude peut reconnaître plusieurs causes : soit que *Tr. pallidum* simule une spirochète, soit qu'il s'agisse du cas contraire, soit enfin qu'on se trouve en présence de formes intermédiaires, que l'on hésite à classer dans une catégorie ou dans l'autre. Illustrons de quelques exemples chacune de ces trois éventualités et cherchons-les d'abord, pour fixer les idées, dans l'histoire de *Sp. refringens*, hôte si fréquent des lésions ulcérées.

Sp. refringens se distingue de *Tr. pallidum* par un certain nombre de caractères sur le détail desquels nous reviendrons un peu plus loin, mais dont les plus frappants, à première vue, sont l'épaisseur plus grande

de son corps, ses spires moins nombreuses et beaucoup plus lâches, ses extrémités mousses. Or Krzysztalowicz et Siedlecki (306) ont observé et reproduit des figures de tréponèmes à corps sensiblement épaissi ; nous avons dit plus haut que l'on peut de temps à autre observer une extrémité mousse (Schütz), plus souvent un petit renflement terminal ; quant aux spires, ne les avons-nous pas vues se relâcher dans des proportions variables, pour atteindre, au degré extrême, et sur une longueur plus ou moins grande, la rectitude complète ? Pour montrer jusqu'où peut aller parfois la ressemblance de *Tr. pallidum* avec *Sp. refringens*, nous ne saurions mieux faire que de citer l'appréciation de Bosc (76), d'après qui « les tréponèmes peuvent subir une dégénération extra ou intra-cellulaire, dont un des stades peut reproduire l'aspect de *Sp. refringens*... », si bien qu'il y a lieu « de se demander si beaucoup de formes notées comme *Sp. refringens* dans les frottis, ne sont pas simplement des formes dégénératives de *Tr. pallidum* ». Nous aurions enfin à parler ici des caractères diagnostiques de *Sp. refringens* relevant de sa coloration bleue par le Giemsa et de l'absence de flagelles ; mais nous les retrouverons pour en discuter la valeur, quand nous examinerons les caractères fondamentaux sur lesquels repose le diagnostic de *Tr. pallidum*.

Des cas maintenant où c'est au contraire *Sp. refringens*, ou tout au moins une spirochète de la variété épaisse qui se rapproche par sa forme de *Tr. pallidum* ? Hoffmann (245) lui-même en apporte un exemple quand il écrit que « dans la balanite érosive, à côté d'une grande majorité d'individus gros, s'en trouvent

quelques-uns plus ténus, qui cependant, d'après l'agencement des spires et l'aptitude plus grande à prendre les colorants, se laissent habituellement différencier avec facilité de *Sp. pallida* ». « Habituellement, » sans doute ; mais toujours, non pas. Et c'est ainsi qu'Oppenheim (432, 433), par exemple, a pu présenter à la Société de Dermatologie de Vienne une spirochète provenant d'une balanite, et qui fut prise généralement pour un *pallidum*.

Reste enfin la troisième catégorie de faits, celle où toute une série de formes de transition ont été observées entre *Tr. pallidum* et *Sp. refringens*. C'est ainsi que Richards et Hunt (494) ont distingué dans leurs préparations cinq aspects divers, dont ils rapportent les trois premiers à *Sp. refringens*, le dernier à *Tr. pallidum*, le quatrième constituant une forme intermédiaire. Lipschütz (350) a également reconnu plusieurs formes de *Sp. refringens*, qu'il ramène à deux types principaux, entre lesquels existent tous les intermédiaires : dans l'un il range des spirochètes épaisses, relativement courtes, droites ou courbées, ne présentant que 5 à 6 ondulations longues et d'assez faible rayon d'excursion ; dans l'autre, ce sont encore des spirochètes épaisses, mais plus droites, et comptant de 8 à 10 ondulations plus serrées, en même temps que de flèche plus élevée. Généralement la distinction avec *Tr. pallidum* était facile ; cependant lorsque *Sp. refringens* et lui existaient à côté l'un de l'autre, il se rencontrait parfois certaines formes dont le diagnostic ne pouvait être fait avec certitude. Rappelons enfin que nous-même, dans un travail antérieur, avons signalé l'existence, à côté de *Sp. refringens* type, de

quatre ou de cinq variétés qui s'en écartent de plus en plus, pour se rapprocher peu à peu de *pallidum*, dont elles ne diffèrent plus que par leur épaisseur [Lévy-Bing (345)]. Peut-être, effectivement, *Sp. refringens* ne représente-t-elle pas l'unique espèce où l'on doive englober toutes les grosses spirochètes des organes génitaux :

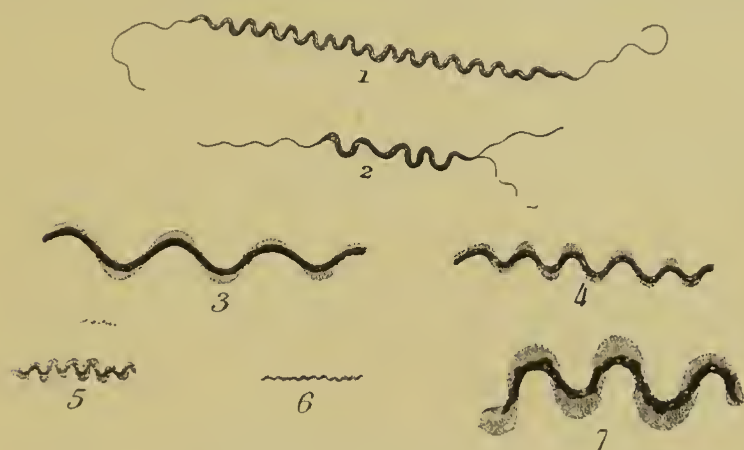


Fig. I. — Morphologie des principales spirochètes. (D'après Schaudinn.)

1, 2, *Tr. pallidum*. 3, 4, *Sp. refringens*. 5, *Spirochæte* provenant d'un carcinome ulcéré. 6, *Sp. dentium*. 7, Partie terminale de *Sp. plicatilis*, très long.

peu importe au point de vue du diagnostic, qui ne doit connaître qu'une distinction : d'un côté *Tr. pallidum*, de l'autre ce qui ne l'est pas.

Les difficultés qui se présentent à propos du diagnostic de ce microorganisme ne sont d'ailleurs pas moindres quand il s'agit de le distinguer des spirochètes buccales.

Babes et Panea (14) ont observé, dans la bouche, des spirochètes aussi pâlement colorées que *pallidum*, mais s'en différenciant malgré cela avec facilité par leurs

ondulations peu accentuées, longues, irrégulières, leur corps épais, leur absence de flagelles. Également, Bertarelli, Volpino et Bovero (50) ont trouvé, dans les crachats d'un cardiaque, diverses formes de *Sp. buccalis*, plus de rares exemplaires d'une spirochète, rappelant de près *Tr. pallidum*, mais s'en distinguant par une plus grande aptitude à prendre les colorants. Dans une publication ultérieure, ces mêmes auteurs confirment, en les complétant, leurs premiers résultats, et insistent sur ce fait que ni morphologie, ni même coloration, ne sont actuellement capables de fournir de caractères suffisants pour le diagnostic différentiel du tréponème. Dans une analyse de leur travail, de Jong signale incidemment que, lui aussi, a pu constater plusieurs fois, dans des crachats quelconques, des formes identiques au *pallidum*. De sérieuses difficultés ont été rencontrées par Siebert (548) dans deux cas d'*erythema exsudativum multiforme*, dont les localisations buccales contenaient des spirochètes que leur ténuité, sinon la mollesse et l'irrégularité de leurs ondulations, rendaient à peine discernables du tréponème. Signalons enfin deux observations : l'une de Ganzer, qui trouva dans un frottis de carie dentaire, et presque en culture pure, une espèce de spirochète très voisine du tréponème ; l'autre, quelque peu obscure, de Neisser, Baermann et Halberstädter, qui, dans la stomatite ulcéreuse d'un orang-outang, constatèrent des formes spirillaires impossibles à discerner de *Tr. pallidum* ; or, bien que le singe fût syphilitique, il ne s'agissait pas cliniquement de syphilis buccale, et les observateurs ne crurent pas devoir considérer ces microorganismes comme des tréponèmes.

Simple au contraire, d'après Brandweiner (79), serait le diagnostic de *Sp. dentium*, que ses extrémités mousses, sa coloration bleuâtre par le Giemsa et sa petitesse (c'est la plus petite des spirochètes observées), feraient facilement reconnaître. Simple également le diagnostic de *Sp. Vincenti*, d'après Vincent lui-même, qui s'exprime à ce sujet de la manière suivante : « Le spirille associé au bacille fusiforme est mieux coloré [que le tréponème], sensiblement plus large. Il conserve plus longtemps la coloration [bleu de Giemsa]. En outre, il est simplement sinueux, également ondulé, non pourvu de spires rapprochées et régulières. »

Après les spirochètes des organes génitaux et celles qui vivent dans le milieu buccal, un troisième groupe important, au point de vue du diagnostic avec *Tr. pallidum*, est constitué par celles que l'on trouve à la surface des carcinomes ulcérés.

Leurs caractères distinctifs ont été particulièrement bien étudiés par Hoffmann (244) et son élève Mulzer (402) dans un cas de cancer du col et deux cas de cancer cutané (abdomen et face). La plus grande partie d'entre elles possédaient les caractères de *Sp. refringens* ; mais quelques exemplaires se rapprochaient beaucoup de l'aspect de *pallidum* par leur ténuité et le grand nombre de leurs spires. Hoffmann estime toutefois que, pour un œil exercé, il existe des différences, même purement morphologiques, en particulier dans la manière d'être des spires (en tire-bouchon, abruptes, chez *Tr. pallidum*), toutes affirmations entièrement vérifiées par Risso et Cipollina sur préparations faites par eux d'un cancer de la face. Spires mollement ondulées, extrémités mousses, coloration bleuâtre

par le Giemsa, tels sont les caractères différentiels le plus souvent invoqués [Brandweiner (79) ; Lœwenthal (354)]. Cependant Krienitz trouve, dans un cancer de l'estomac, une forme de spirochète correspondant tout à fait à *Tr. pallidum ;* dans le cancer ulcéré des muqueuses et dans le pemphigus végétant, Rona et Preis observent des spirochètes peut-être encore plus finement et plus pâlement colorées que le tréponème ; enfin, Neisser, Baermann et Halberstädter rapportent un fait de carcinome papillomateux du pénis, où furent trouvées des spirochètes, que toute une série d'observateurs exercés, bien que donnant leur avis indépendamment l'un de l'autre, estimèrent impossibles à différencier de *pallidum*.

Les trois groupes de spirochètes que nous venons de passer en revue comprennent à peu près toutes les formes dont le diagnostic avec le tréponème pâle présente quelque intérêt. Les deux variétés décrites, l'une dans le pus par Friedrich, l'autre dans un cas d'anémie grave et de lymphangite carcinomateuse par Moritz, n'ont qu'une ressemblance lointaine avec lui ; mais il n'en est pas de même de la dernière forme dont nous avons à parler : la spirochète du pian. On sait que le pian est une maladie tropicale qui présente de grandes analogies avec la syphilis. Or, précisément, Castellani a trouvé, dans les lésions de cette affection quatre variétés de spirochètes, dont trois ne semblent jouer aucun rôle étiologique (il identifie l'une avec *Sp. refringens* et donne aux deux autres, d'après la forme de leurs extrémités, les noms de *Sp. tenuis obtusa* et de *Sp. tenuis acuminata*), tandis que la quatrième, au contraire, *Sp. pertenuis seu pallidula,* qui se trouve dans

les lésions fermées, pourrait bien devoir être regardée comme l'agent causal de la maladie. Quoi qu'il en soit, *Sp. pertenuis* présente avec *Tr. pallidum* une ressemblance telle, que Schaudinn, après l'avoir d'abord constatée, mais en niant qu'elle pût aller jusqu'à l'identité [Castellani (108)], dut reconnaître finalement que les spirochètes présentes sur frottis de lésions non ulcérées étaient bien morphologiquement identiques à *Tr. pallidum* [Castellani, (110)]. Même constatation a été faite par Barrat, et, nouvelle preuve de cette extrême ressemblance, Hoffmann (250) se demande s'il n'y a pas eu erreur de diagnostic et s'il ne s'agissait pas simplement de syphilis. Quant à Castellani (112) lui-même, comme il croit le pian différent de la syphilis, il est porté à accepter que si *Sp. pertenuis* joue un rôle dans l'étiologie de cette affection, elle doit, tout en étant *morphologiquement* identique à *Tr. pallidum*, en être *biologiquement* différente.

Et maintenant que voici longuement exposées les difficultés du diagnostic, il faut conclure. Sur quels caractères différentiels doit-on s'appuyer en pratique? A cette question, c'est Schaudinn (522) lui-même qui répond : *Tr. pallidum* est d'une ténuité extrême, le nombre de ses spires (10-26) dépasse notablement ce qu'il est chez les diverses spirochètes et elles y sont plus serrées que partout ailleurs ; la coloration est toujours pâle, la nuance, avec le Giemsa, tire sur le rouge, tandis qu'elle est bleuâtre chez les autres spirochètes. Les extrémités s'allongent en pointe et la méthode de Löffler montre chacune d'elles munie d'un *flagellum* long et grêle, sans révéler toutefois, le long du corps, de membrane ondulante.

Or, d'après ce que nous avons dit ici de la morphologie du tréponème, nous voyons qu'aucun de ses caractères n'a de valeur absolue. Dans l'article même où il les indique, Schaudinn figure deux tréponèmes très dissemblables (voyez fig. 1, p. 91) : l'un mince, très long, ayant près d'une vingtaine de spires serrées, régulières ; l'autre, sensiblement plus épais et plus court, avec seulement une demi-douzaine de spires moins serrées, moins régulières aussi que dans le cas précédent ; ce serait de préférence chez les exemplaires de ce genre qu'on rencontrerait le type de flagelles bifurques. Ainsi la ténuité du tréponème est sujette à variation ; ce qui n'empêche pas, réciproquement, diverses spirochètes de pouvoir être aussi ténues, sinon davantage, que *Tr. pallidum* (Rona et Preis). Le nombre des spires peut osciller entre des limites très étendues, de 2 à 3 jusqu'à 26 ou 30, et si les formes à spires nombreuses sont caractéristiques, les formes moyennes le sont moins et les courtes plus du tout. Ces mêmes spires qui, sur les exemplaires typiques, sont serrées et abruptes, peuvent, sur d'autres, être relâchées et molles, voire même s'effacer complètement sur une longueur variable. La pâleur de la coloration est toute relative ; elle varie non seulement avec la manière dont la préparation est faite, mais encore, sur une même préparation, d'un individu à l'autre. Même chose pour la nuance, et nous avons dit plus haut ce qu'il fallait penser de la coloration spécifique par le Giemsa. Ajoutons cependant, à ce propos, que, d'après Schaudinn, pour qu'on puisse dire que la coloration a été faite dans les règles, il faut que les noyaux des leucocytes apparaissent en rouge très foncé ; il

serait bon aussi, pour éviter la formation de trop nombreux produits artificiels, d'employer la fixation aux vapeurs d'*osmium*, qui n'entraverait en rien la coloration, à la condition d'avoir été de courte durée.

La forme effilée des extrémités est certainement l'un des caractères les plus constants; encore n'est-il pas absolument exceptionnel d'observer une extrémité mousse, et, réciproquement, Oppenheim et Sachs (434 *bis*) ont vu des extrémités terminées en pointe, chez des espèces autres que *pallidum*. La recherche des flagelles est susceptible, elle aussi, de donner d'excellents renseignements diagnostiques; mais elle est délicate et nécessite une certaine expérience bactériologique.

S'agit-il d'ailleurs réellement de flagelles ? Le problème, nous l'avons vu, n'est pas encore entièrement résolu. Mais il y a mieux : l'existence même d'un flagelle ne semble pas devoir être d'une valeur diagnostique aussi absolue que se l'imaginait Schaudinn, puisque, tout récemment, Levaditi (334) vient par les procédés de Löffler et de van Ermenghem, appliqués d'après la méthode de Borrel, de mettre en évidence la présence *d'un seul cil terminal* chez *Sp. refringens* ! D'ailleurs, un peu avant lui, Hoffmann et Prowazek avaient déjà réussi à mettre en évidence la présence d'un cil terminal semblable chez *Sp. balanitidis*, *Sp. buccalis*, *Sp. dentium*, *Sp. Vincenti*, et même chez *Sp. refringens*.

Reste, comme dernier caractère, l'absence de membrane ondulante; n'y insistons pas trop. Pour affirmer l'inexistence de cette membrane, il faut commencer par la rechercher, et la technique de cette recherche est délicate au même titre que celle des flagelles. Cette

absence de membrane ondulante est-elle d'ailleurs bien certaine ? La question, nous ne l'ignorons pas, est encore en suspens, et nous savons en tout cas que, faute de l'avoir rencontrée, on a observé certains aspects trompeurs, la simulant d'assez près.

Ainsi, d'un côté, aucun des caractères de *Tr. pallidum* n'est constant, et, d'autre part, aucun ne lui est rigoureusement personnel, puisqu'il n'en est point qu'on ne puisse occasionnellement observer dans une espèce voisine. Il est juste de dire pourtant que si la morphologie du tréponème est relativement si variable, la faute en est en grande partie à l'action perturbatrice des fixateurs employés. Aussi y a-t-il avantage, au point de vue du diagnostic, à se servir de préparations fraîches [Schaudinn (522)]. A la pâleur de la coloration fait place la faiblesse de la réfringence ; la ténuité est plus frappante peut-être que sur frottis colorés ; les extrémités sont toujours bien effilées, et les spires de la forme typique. Enfin, caractère important, lorsqu'on examine le tréponème à l'état de vie, on peut constater un fait sur lequel nous avons déjà insisté plus haut : la persistance, à l'état de repos, de la disposition hélicoïdale, alors que chez les diverses spirochètes, le corps ne décrit de spires étroites qu'au moment où il est animé de mouvements très vifs, et au repos, au contraire, se rapproche davantage de la ligne droite.

Du manque de valeur absolue de chacun des caractères morphologiques de *Tr. pallidum*, résulte-t-il donc que son diagnostic ne puisse jamais être posé avec certitude ? Le croire serait commettre plus qu'une lourde exagération, une véritable erreur. Ce qu'il faut dire, c'est que, pour établir ce diagnostic, il est indispen-

sable de faire entrer en ligne de compte non pas un seul, mais tous les caractères du microorganisme soumis à l'examen, et qu'ici, comme dans toutes les recherches de ce genre, il est nécessaire, pour employer l'expression de Schaudinn, « d'avoir le sens de ce qui est typique, » c'est-à-dire d'aller droit au caractère essentiel, sans se laisser troubler par les petites anomalies de détail dont la cause, le plus souvent, est d'ordre purement accidentel. En agissant de la sorte, on établira, dans la grande majorité des cas, tantôt plus, tantôt moins facilement, le diagnostic de tréponème, ou au contraire de spirochète. Est-ce à dire que *toujours* la distinction sera faisable? Non; dans l'étude d'aussi minuscules organismes, des cas peuvent se présenter où toute différenciation certaine demeure irréalisable; mais, observe avec raison Schaudinn, n'est-ce pas là chose nullement exceptionnelle, même pour des organismes beaucoup plus grands.

Une dernière remarque. De ce que l'on trouve, en dehors de la syphilis, des spirochètes ayant les plus grandes analogies avec *Tr. pallidum*, peut-on tirer argument contre la spécificité étiologique de ce microorganisme? En aucune façon. L'idée que l'on se fait actuellement de la morphologie, en tant que moyen de diagnostic d'un microbe, a beaucoup évolué depuis quelques années. D'une part, en effet, on a été à même de constater le très large polymorphisme de microbes, dont la spécificité étiologique est aussi bien établie que celle du bacille tuberculeux ou du vibrion cholérique; et, réciproquement, l'on a vu des microbes aussi différents au point de vue de leur action pathogène que celui de la lèpre et de la tuberculose, ou encore le

gonocoque de Neisser et le méningocoque de Wechselbaum, présenter les plus grandes ressemblances morphologiques. Ainsi, que certaines spirochètes se rapprochent plus ou moins du tréponème, ceci ne saurait être davantage un argument contre sa spécificité étiologique, que le fait de ses quelques variations morphologiques. A tout prendre même, ne serait-il pas encore plus étonnant que le genre *Tréponème* ne renfermât que l'unique espèce *Tr. pallidum* [Hoffmann (250)]? Déjà tout à l'heure, en parlant de *Sp. pertenuis*, nous disions que sa ressemblance avec le tréponème n'impliquait nullement l'identité du pian et de la syphilis. Il faut généraliser, et dire que la ressemblance morphologique de deux microorganismes n'implique d'aucune façon celle de leurs caractères biologiques ou pathogènes [Metchnikoff et Roux (383), Hoffmann (246, 250)].

C. — Rapports des tréponèmes entre eux et avec les microorganismes et formations diverses qui peuvent leur être associés.

a. — *Rapports des tréponèmes entre eux. Groupements divers. Figures de division.*

Lorsqu'on examine une préparation de tréponèmes, les divers exemplaires qu'on a sous les yeux peuvent être répartis en deux catégories : les uns — et c'est d'habitude la grande majorité — sont complètement indépendants entre eux, leur étude ne peut donc rien nous apprendre de plus que ce que nous savons déjà; les autres, au contraire, s'assemblent de diverses ma-

nières, soit que deux ou plusieurs d'entre eux apparaissent en partie fusionnés, soit qu'il s'agisse d'un simple enchevêtrement. L'étude de ces groupements soulève quelques questions intéressantes; c'est elle que nous allons maintenant esquisser, en allant des groupements les plus simples aux plus compliqués.

Le plus simple de tous est celui qui est formé de deux tréponèmes seulement. Ceux-ci peuvent même n'avoir aucun point de contact, mais être très proches l'un de l'autre, strictement parallèles, chaque spire du premier frangeant en quelque sorte une spire correspondante du second; l'une des deux lignes sinueuses est alors généralement beaucoup plus mince que l'autre, « comme si d'une corde à trois brins, l'un avait été détaché, restant placé à côté de la corde originelle » (Schutz). Que signifie une telle figure? Est-elle purement accidentelle? Mac Weeney (605) avait eu l'impression qu'il s'agissait peut-être d'un unique tréponème bordé d'une membrane ondulante; peut-être encore d'une forme double. Dans ce cas, nous la retrouverons tout à l'heure à propos des figures de division longitudinale.

Que deux tréponèmes viennent maintenant à se croiser sous un angle plus ou moins aigu [Herxheimer (231)], le fait n'a que peu d'importance; mais qu'au lieu de se croiser ils s'accrochent par leurs flagelles, voici peut-être le commencement d'une agglomération (Herxheimer et Löser). Que d'autres exemplaires, en effet, viennent s'ajouter aux deux premiers et se comportent de même, il en résultera un amas de tréponèmes, se tenant entre eux par une de leurs extrémités, tandis que l'autre reste libre; ils semblent

ainsi diverger en tous sens d'un point commun, et le groupement dans son ensemble aura la forme étoilée. Ce sont des amas semblables qu'on observe, par exemple, chez *Tr. noctuæ* et *Sp. Ziemanni*, quand ces êtres se trouvent dans des conditions d'existence défavorable (Herxheimer et Opificius). Chez *Tr. pallidum* on les trouve décrits par Herxheimer et Opificius, à qui nous empruntons l'explication précédente de leur genèse par Lipschütz (350) et par Babes et Panea (13); en tout cas, ces deux derniers auteurs parlent de faisceaux de tréponèmes divergeant de points un peu sombres, semblables à de vagues et pâles petits noyaux.

La figure que nous venons de décrire a eu, ou au moins semble avoir eu comme point de départ l'accrochement de deux individus primitivement indépendants. Nous allons envisager maintenant le cas contraire, celui où un groupement de deux tréponèmes résulte de la division d'un individu unique.

La réalité de cette *division longitudinale*, en tous points semblable à celle qu'a observée Schaudinn chez *Sp. Ziemanni*, résulte de l'observation de certaines figures, particulièrement caractéristiques, dont celle reproduite par Hoffmann et Beer peut passer pour un type. Cette dernière représente un tréponème commençant à l'une de ses extrémités sous forme d'un filament délié, unique et enroulé de manière typique; il augmente graduellement d'épaisseur et, un peu plus loin que sa moitié, se continue directement en deux filaments jumeaux, juste de même longueur, plus fins que le corps principal, et s'entre-croisant trois fois de manière symétrique. On ne voit guère comment l'on pourrait interpréter les figures de ce genre autrement

que comme l'un des stades d'une division longitudinale, et c'est effectivement l'opinion qu'on s'en fait généralement aujourd'hui.

Ceci dit, les figures résultant des phases successives de cette division vont être très différentes suivant que les individus jeunes qui prennent naissance vont avoir ou non tendance à s'écarter l'un de l'autre.

S'ils tendent à se séparer, le tréponème bifurqué prendra tout d'abord la forme d'un Y; la division s'ac-

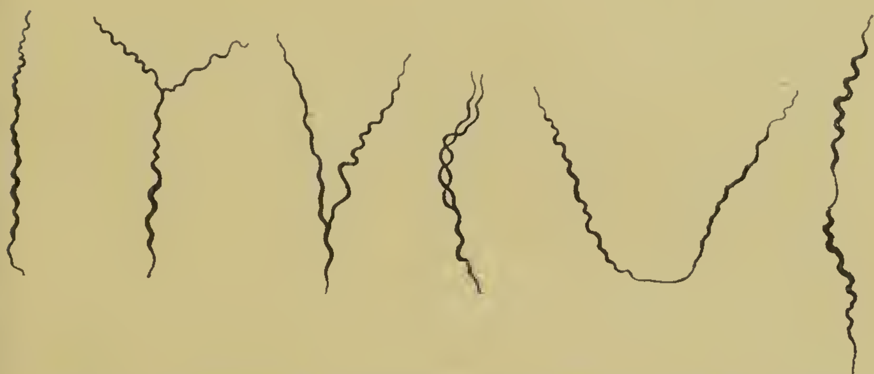


Fig. II. — *Treponema pallidum* et quelques-unes de ses figures de division. (D'après Krzysztalowicz et Siedlecki.)

centuant, le jambage de l'Y diminuera de plus en plus, jusqu'à ce que les deux branches de bifurcation n'aient plus qu'un point commun à partir duquel elles divergent : la forme sera alors celle d'un V; d'autres fois les deux branches se coudent plus ou moins à courte distance du point commun; elles paraissent alors réunies par une petite ligne droite, et la figure ressemble plutôt à un U. Dans l'un et l'autre cas, les deux nouveaux tréponèmes sont entièrement distincts, sauf au niveau d'une des extrémités, par où ils tiennent encore

l'un à l'autre. Autour de ce point commun, ils vont maintenant pivoter en sens contraire, jusqu'à ce qu'ils se soient tournés de 180°, et se trouvent finalement *dans le prolongement l'un de l'autre*. (Voir fig. II.)

Ainsi a pris naissance une de ces colonies de deux individus placés bout à bout, comme il n'est pas très rare d'en observer dans les préparations [Wechselmann et Lœwenthal (603)]. Plusieurs éventualités peuvent maintenant se présenter. La plus simple est que les deux tréponèmes achèvent de se séparer et deviennent indépendants. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Il semble bien, en effet, que, sans cesser d'être en communication, les deux tréponèmes puissent encore une fois se diviser. S'ils le font suivant le même processus que tout à l'heure, il en résultera la formation d'une colonie, non plus de deux, mais de trois ou quatre individus placés dans le prolongement l'un de l'autre, en chapelet. S'ils le font au contraire suivant le dernier processus, que nous aurons à décrire, et dans lequel les nouveaux individus formés, au lieu de diverger, s'enroulent entre eux, ils pourront ainsi devenir le point de départ d'un volumineux amas.

Chapelets et amas ont été plusieurs fois décrits et figurés, et si le double processus, par lequel on a cherché à expliquer leur genèse, n'est pas rigoureusement démontré, du moins — tout en s'inspirant de ce que l'on sait de la division de *Sp. Ziemanni* — rend-il compte de manière satisfaisante des phénomèmes observés [Wechselmann et Lœwenthal (603), Krzysztalowicz et Siedlecki (306)].

Avant de passer à l'étude du second processus, un point reste à éclaircir. Parmi les figures formées de

deux tréponèmes placés bout à bout, n'y en a-t-il pas qui doivent être attribuées à une division *transversale* plutôt que longitudinale? Levaditi (329) parle bien, dans une de ses observations, de « formes de division transversale », mais sans donner aucun détail. Plus explicite est Mac Weeney (605), quand il relate l'existence de certaines « formes particulièrement longues, présentant en leur milieu une lacune ou une tache non colorée, comme si elles étaient formées de deux individus réunis bout à bout et en train de se séparer ». Il semble bien s'agir, d'après cette description, d'une division transversale vraie, plutôt que de la phase ultime d'une division longitudinale, dans laquelle la partie correspondant à l'union de deux individus est au contraire extrêmement mince. Mais, d'autre part, la lacune claire dont il est question est-elle bien l'indice d'une solution de continuité, et ne devons-nous pas nous rappeler ici que Krzysztalowicz et Siedlecki ont interprété comme noyau une formation de tous points semblable? En somme, les éléments font défaut pour se prononcer actuellement sur l'existence, chez le tréponème, d'une division purement transversale.

Revenons donc aux figures de division longitudinale. La tendance à diverger des deux individus nouveaux n'est nullement générale. C'est ainsi qu'on les voit parfois rester à côté l'un de l'autre, si bien qu'au moment où la division est près d'être achevée, la figure qu'ils donnent est formée de deux individus *parallèles* sur presque toute leur longueur, ne tenant plus ensemble que par une de leurs extrémités. Mac Weeney (605) a observé de semblables aspects, et l'on ne peut s'empêcher d'en rapprocher les « formes doubles »

décrites par ce même auteur, signalées plus haut par nous, et qui semblent bien n'être que la phase ultime de ce mode de division.

A un degré de plus enfin, non seulement les deux tréponèmes nouvellement formés ne divergent pas, mais encore ils s'unissent étroitement l'un à l'autre, *s'entrelaçant*. Qu'il faille voir là le résultat de la persistance, pendant la division, des mouvements et contractions caractéristiques de l'espèce, comme le veulent Krzysztalowicz et Siedlecki (306), c'est ce qui n'est nullement démontré jusqu'à présent. Quoi qu'il en soit, au fur et à mesure que le long du tréponème primitif se poursuit cette division, on voit les deux nouveaux filaments s'entortiller ensemble, et la division achevée, alors que de bout en bout leurs deux corps se sont complètement individualisés, rester ainsi *tressés* en quelque sorte l'un avec l'autre [Babes et Panea (13), Doutrelepont (133), Herxheimer et Opificius, Levaditi (329), Mulzer (402), etc.].

Il semble bien qu'en cet état les deux tréponèmes puissent à leur tour se diviser et donner naissance à quatre individus qui s'entortilleront de même, puis se diviseront en huit autres, et ainsi de suite, de façon à former en fin de compte un volumineux amas, sorte de faisceau dans lequel les tréponèmes seront étroitement entortillés les uns dans les autres, tout en conservant leurs axes à peu près parallèles. Du moins est-ce par ce processus que Herxheimer et Opificius, qui ont observé et figuré un semblable faisceau, en expliquent la genèse. Il semble, disent-ils, qu'il s'agisse de divisions longitudinales se succédant rapidement, mais dans des conditions défavorables à la séparation des

individus formés. Ajoutons que, dans leur cas, les extrémités des tréponèmes convergeaient et s'entrelaçaient ensemble aux deux extrémités de l'amas, ce qui donnait à celui-ci un aspect fusiforme. De semblables formations se rencontrent aussi chez *Tryp. noctuæ,* déjà cité plus haut. Peut-être encore pourrait-on rapprocher de cette figure celle, plus simple, observée par Nicolas, Favre et André (420), dans laquelle les parasites, libres à leur partie moyenne, étaient réunis seulement à leurs extrémités.

Nous avons pu jusqu'ici, en partant de groupements simples, rendre compte d'assemblages plus ou moins compliqués, en étoile, en chapelet et en faisceau d'éléments parallèles. Restent ceux où les tréponèmes, en nombre souvent très considérable, enchevêtrés à l'extrême, sans aucun ordre apparent, donnent l'impression de quelque inextricable jeu de jonchets [Thibierge (579)]. Souvent même le centre de l'amas ne donne à l'œil qu'une impression confuse, tandis qu'à la périphérie on le voit se résoudre en exemplaires typiques [Doutrelepont (133)].

Quelle est la signification de ces agglomérats? Levaditi (333), les ayant observés sur une coupe de foie, écrit que ce sont « de vraies colonies de spirochètes d'où partent, en s'irradiant, des parasites qui s'infiltrent entre les cellules hépatiques du voisinage »; mais quelques pages plus loin, à propos de lésions de pemphigus, il écrit : « Souvent on rencontre, dans ces vésicules, des *parasites nettement agglutinés*, rappelant, par leur disposition, les formations que nous avons décrites dans le foie... » N'y a-t-il pas là quelque contradiction? D'un côté, colonie et centre de dissémi-

nation; de l'autre, agglutination, c'est-à-dire le contraire même de la dissémination et le propre moyen employé par les défenses de l'organisme pour la prévenir. Tout ceci est en somme bien incertain et, dans l'état actuel de nos connaissances, il semble préférable de ne pas se risquer à une explication.

Quelques derniers détails encore : les amas de tréponèmes s'observent sur frottis et sur coupes (nous n'en avons pas trouvés signalés sur préparations fraîches), aux trois stades de la syphilis humaine acquise, dans l'hérédo-syphilis et dans la syphilis expérimentale. Entre le groupement élémentaire de deux individus et les volumineux amas formés d'innombrables tréponèmes, tous les intermédiaires existent. Certaines figures, dont nous n'avons pas encore parlé, sont d'une signification assez énigmatique. Elles ont été surtout décrites par Berger (43), qui représente des filaments longs et irréguliers, conservant plus ou moins nettement, sur une partie variable de leur étendue, les caractères du tréponème, et sur lesquels viennent se greffer un ou plusieurs petits filaments sinueux, présentant les mêmes caractères, mais plus courts; aux points de jonction se trouve soit un petit épaississement, soit un petit corps à contour circulaire. Hoffmann et Berr ont également vu des tréponèmes agglomérés, au corps desquels attenait un filament court avec spires typiques. Enfin, Lœwenthal (354) eut l'occasion d'observer un tréponème de grandes dimensions, duquel se détachait latéralement ce qu'il appelle un « flagelle » ; d'où il conclut que l'exemplaire examiné était en réalité composé de plusieurs autres. Il semble bien que ces diverses constatations se rapportent

en réalité à un même objet ; mais jusqu'à présent, en somme, le sens de ces figures nous échappe.

b. — *Rapports des tréponèmes avec les microorganismes et formations diverses qui peuvent leur être associés.*

De même qu'en analysant les rapports des tréponèmes entre eux, nous avons été amené à envisager le problème de leur division, de même, en étudiant les microorganismes divers qui peuvent leur être associés, nous verrons, dans un ordre d'idées voisin, se poser les questions de stade évolutif et de symbiose. Pour nous éclairer d'ailleurs sur le plus ou moins d'importance qu'il convient d'accorder à la présence de ces microorganismes, nous aurons à nous inquiéter non seulement de leur nature, mais encore de leur provenance ainsi que des circonstances dans lesquelles on les observe aux côtés du tréponème. Disons de suite qu'on peut les diviser en trois groupes : bactéries, spirochètes, formations diverses mal classées.

Exception faite du bacille de Ducrey dans le chancre mixte (Thibierge, Ravaut et Lesourd), les *bactéries* qui peuvent être associées à *Tr. pallidum* sont des cocci et bâtonnets divers, d'ordre absolument banal. On ne les trouve jamais dans les lésions syphilitiques qui ont conservé intact leur revêtement épidermique, si bien que leur habitat de beaucoup le plus fréquent est la surface des lésions érosives (chancres, papules suintantes, plaques muqueuses), d'où il est exceptionnel — ainsi que le prouve la méthode des coupes — de les voir pénétrer dans la profondeur. Le fait peut cependant se trouver parfois réalisé, et c'est ainsi, par exemple, que le

bacille de Lustgarten a été trouvé dans l'intimité du tissu syphilitique, alors que personne, cependant, ne lui accorde plus de rôle étiologique dans la syphilis [Metchnikoff et Roux (382)].

De même, dans le cas de chancre, des bactéries s'engagent parfois dans les voies lymphatiques, qu'elles suivent jusqu'aux ganglions, si bien que Bayet (31) a pu les déceler à côté du tréponème dans la lymphangite, et que Thibierge, Ravaut et Lesourd ont fait dans l'adénite une constatation identique. Ce serait même d'une façon constante, d'après Nicolas, Favre et André (420), qu'elles parasiteraient les ganglions syphilitiques ; si bien que, de ce fait, la constatation, au niveau de ces derniers, du tréponème de Schaudinn perdrait quelque peu de sa valeur. D'autres fois enfin, chez certains enfants hérédo-syphilitiques, c'est la voie sanguine qu'elles envahissent, apparaissant alors, sur les coupes d'organes, côte à côte avec le tréponème. Est-il besoin d'ajouter que ces cas sont amplement compensés par tous ceux où *Tr. pallidum* a été décelé absolument seul sur les coupes?

Aussi contingente que celle des bactéries semble être l'association à *Tr. pallidum* de diverses *spirochètes*. Celles-ci sont encore fort mal classées. On peut les diviser grossièrement en deux groupes : génital et buccal, encore que certaines d'entre elles, *Sp. Vincenti* par exemple, puissent s'observer dans l'un et l'autre. Ce sont des formes mobiles, presque toujours plus épaisses que le tréponème, à extrémités mousses, à ondulations peu nombreuses, lâches et mal accusées; elles prennent par le Giemsa une coloration bleuâtre, quoique, nous le savons, cette règle soit loin d'être sans exception.

L'espèce la mieux déterminée (avec *Sp. Vincenti*, déjà cité) est *Sp. refringens*. Elle est aussi celle que l'on observe le plus souvent, donc pratiquement la plus importante. On suit assez facilement sa membrane ondulante, alors que son cil terminal, qui avait jusqu'ici échappé aux recherches, vient seulement d'être mis en évidence par Hoffmann et Prowazek et par Levaditi (334). A l'état de vie, sa réfringence est un peu plus forte, sur frottis sa coloration plus intense que celle du tréponème ; de là, pour elle, l'épithète de *refringens*, et pour le tréponème celle de *pallidum* (Schaudinn).

Sp. refringens est un hôte habituel des lésions génitales ulcérées ou érosives, purulentes, ou simplement suintantes ; elle s'observe en particulier dans la balanite, et existe en grande quantité au niveau des papillomes, où Schaudinn l'a vue pour la première fois, voire même dans certains chancres extra-génitaux [Oppenheim et Sachs (434 *bis*)]. Comme les bactéries, dont nous parlions tout à l'heure, elle est absente des lésions syphilitiques fermées, et ne s'observe qu'au niveau de celles qui ont perdu l'intégrité de leur revêtement épithélial, qu'elles appartiennent ou non à la région génito-anale. Encore là n'existe-t-elle guère que dans l'exsudat de surface. Vient-on, après avoir détergé soigneusement l'érosion, à gratter le fond pour faire un frottis, on ne trouve plus dans celui-ci que le tréponème à l'état presque pur. Mieux encore, la méthode des coupes montre que *Sp. refringens* est un hôte de surface et ne pénètre pas dans la profondeur.

Cette règle, cependant, n'est pas sans comporter quelques exceptions, plus rares encore, d'ailleurs, que

celles que nous avons signalées à propos des bactéries. Ainsi Lipschütz (350), par exemple, a pu rencontrer *Sp. refringens* dans le suc tissulaire de la surface de section de papules [1]. D'autre part, Baermann (cité par Herxheimer et Opificius) a trouvé chez un orang-outang *Sp. refringens* associée à *Tr. pallidum,* non seulement au niveau d'un chancre abdominal, mais encore dans le ganglion inguinal satellite. Enfin Nigris (422), Richards et Hunt (494) auraient constaté la même association dans le sang. Mais ces deux observations sont très discutables. La goutte de sang examinée par Nigris provenait, après désinfection et après piqûre, d'une maculo-papule plantaire, à épiderme intact, chez un enfant de deux mois. Hoffmann (246) a examiné les préparations de l'auteur et n'y a vu que du *refringens* et pas de *pallidum*. Il ajoute qu'il ne saurait être question d'ailleurs d'une trouvaille de spirochètes dans le sang; dans celui, en effet, qui provenait du lobule de l'oreille ou d'une ponction de la rate, on ne découvrit aucun microorganisme; au contraire, dans celui de la maculo-papule dont il a été question, se trouvaient non seulement des spirochètes, mais encore de nombreux cocci et bactéries, et Hoffmann ajoute qu'il est facile de comprendre comment, chez cet enfant de quelques semaines, aient pu être rencontrées sur la surface cutanée plantaire, humide et recouverte de groupes de vésicules, de ces grosses spirochètes qui se disséminent au loin. Enfin, dans le cas de Richards et Hunt, le sang, où fut reconnue, par plusieurs observateurs,

1 Schütz, examinant des frottis de papules syphilitiques jeunes, *non ulcérées*, aurait rencontré dans tous les cas, en grand nombre, *Sp. pallida* et *Sp. refringens,* associées à *Cyt. luis*. Cela semble bien extraordinaire, et, en tout cas, sujet à caution.

l'association de *Sp. refringens* avec *Tr. pallidum*, provenait d'une macule roséolique préalablement aseptisée. Mais d'autre part, dans la sérosité d'une phlyctène obtenue en appliquant un vésicatoire à l'ammoniaque sur une autre macule semblablement aseptisée, on n'obtint plus que des tréponèmes.

En résumé, élimination faite des cas douteux, il ne reste guère en présence que les observations de Baermann et de Lipschütz, celles-ci moins démonstratives d'ailleurs que celle-là. On est donc fondé à dire que la pénétration des spirochètes dans la profondeur constitue une rarissime exception [1].

Reste, à propos de *Sp. refringens*, une dernière question : le microorganisme représente-t-il ou non une espèce différente de *Tr. pallidum?* Bien que la presque totalité des observateurs admettent aujourd'hui l'existence de deux espèces distinctes, il peut être intéressant de dire quelques mots de l'opinion contraire.

En raison de l'existence de formes de transition, Schütz se demande si les deux types décrits n'appartiennent pas à un seul et même être, les *refringentes* représentant peut-être des organismes femelles, les *pallidæ* des organismes mâles.

[1] Müller et Scherber (401), étudiant les lésions de la balanite, ont trouvé, par la méthode des coupes, que les grosses spirochètes, présentes dans cette affection, pénétraient dans la profondeur; aussi se demandent-ils si toutes les formes que la méthode des coupes permet de reconnaître dans la profondeur du chancre syphilitique sont bien du tréponème, et si un certain nombre d'entre elles ne sont pas en réalité de grosses spirochètes, l'imprégnation à l'argent ne permettant pas, disent-ils, de faire dans tous les cas la distinction nécessaire. Simple hypothèse, par conséquent, que les faits de Lipschütz et de Baermann, cités plus haut, ne sauraient être considérés comme suffisants à étayer.

Richards et Hunt (494) déclarent n'avoir jamais vu, dans les lésions primaires, le tréponème sans avoir rencontré en plus grand nombre *Sp. refringens,* à ce point qu'ils considèrent celle-ci comme « diagnostique » de celui-là. Ils admettent d'ailleurs que ces deux types représentent soit des aspects polymorphes, soit des stades évolutifs différents d'un être unique, l'un d'eux étant adapté à la vie de surface, l'autre à l'existence dans la profondeur des tissus. Ne faut-il pas rappeler enfin que, dans son premier mémoire, Schaudinn écrivait que « seule l'étude du développement de ces deux parasites peut apprendre s'il s'agit de deux espèces différentes » ?

Quoi qu'il en soit, ceci étant dit des rapports de *Tr. pallidum* avec quelques bactéries communes d'une part, avec diverses spirochètes de l'autre, nous allons aborder l'étude d'une série de *formations mal classées* qui peuvent, elles aussi, lui être associées.

Et tout d'abord se pose une question intéressante : n'existe-t-il pas pour *Tr. pallidum* comme pour *Sp. Vincenti* une *symbiose fuso-spirillaire ?* Précisons un peu. Au niveau d'un accident primaire phagédénique ou nécrotique, on peut trouver simultanément le tréponème et l'association fuso-spirillaire de Vincent ; dans ce cas, la présence du bacille fusiforme doit être rapportée uniquement à celle de *Sp. Vincenti,* et non à celle de *Tr. pallidum*. Launois et Laederich ont rapporté un cas très net de ce genre. Mais là n'est pas la question. Il s'agit de savoir si au tréponème s'associe ou non, plus ou moins habituellement, une formation rappelant plus ou moins le bacille fusiforme, et ceci en l'absence complète de *Sp. Vincenti ?* C'est à éclair-

cir ce problème que s'est surtout attaché Lœwenthal, et il a été ainsi amené à décrire, dans les produits syphilitiques, certaines formations auxquelles il croit pouvoir reconnaître un rapport générique avec *Tr. pallidum*.

Ces formations sont de deux ordres : les unes droites, en forme de bâtonnets; les autres incurvées, en forme de saucisses. Celles qui ont la forme de bâtonnets ont une longueur de 2 $^1/_2$ à 3 μ et sont très minces (environ $^1/_4$ μ), souvent un peu pointues aux extrémités[1]. Elles se colorent en bleu clair par le Giemsa et présentent de 1 à 4 petits grains rouge-violet de substance chromatique, qui semblent se multiplier par division directe. Ils sont toujours disposés de manière approximativement symétrique, laissant libres les pôles du bâtonnet.

Les formations incurvées en saucisse ont à peu près la même grandeur, mais sont plus épaisses et avec des extrémités arrondies; elles se colorent par le Giemsa de manière sensiblement plus intense que les bâtonnets, en prenant une teinte plus bleu-rouge. Elles présentent, en leur milieu, une masse rouge-violet, incurvée souvent de manière caractéristique, formée de substance chromatique, et pouvant se multiplier par division en 2-4 grains, situés davantage vers les extrémités. Il semble que ces grains n'aient pas la même valeur et qu'il y en ait deux plus petits que les deux autres.

Ces formations ont été trouvées dans le chancre, la

[1] A titre de simple rapprochement, rappelons-nous que dans son premier mémoire, en collaboration avec Hoffmann, Schaudinn a vu, sous l'influence de la glycérine concentrée, les tréponèmes d'une préparation fraîche se ramasser en des bâtonnets fusiformes.

papule, les ganglions inguinaux et le sang de roséole ; une fois la seconde forme a été vue associée à *Tr. pallidum* en situation intracellulaire. D'une manière générale d'ailleurs, le nombre des deux sortes de corpuscules n'est pas proportionnel à celui des tréponèmes. Cependant, en raison des formations analogues qu'il a vues associées aux diverses espèces de spirochètes étudiées à cet effet, associations dont la mieux connue est celle décrite par Vincent. Lœwenthal croit être autorisé à considérer comme autrement que fortuite la concomitance des formations qui viennent d'être signalées et du tréponème [Wechselmann et Lœwenthal (354)]. Il ne faudrait cependant pas, en fait, voir là, d'après lui, de véritables bacilles, mais plus vraisemblablement des stades évolutifs de *Tr. pallidum* [Lœwenthal (352)].

Répondant à Lœwenthal, Hoffmann (245) dit avoir observé, avec Schaudinn, les corpuscules en question dès les débuts de leurs recherches. Il s'élève également contre la dénomination de « bacille », regarde comme possible l'hypothèse d'un stade évolutif de *Tr. pallidum*, mais juge, avec son collaborateur Schaudinn, qu'il serait encore prématuré de se prononcer à cet égard. Quant à Kraus et Prantschoff, ils ont bien observé, eux aussi, les corpuscules de Lœwenthal, mais cela indifféremment, que les produits examinés fussent ou non d'origine spécifique ; aussi se refusent-ils à les considérer comme présentant quelque rapport avec *Tr. pallidum*.

D'autres auteurs ont décrit des formations rappelant plus ou moins bien celles de Lœwenthal. Faut-il ranger dans ce nombre celles qu'observa Paschen (445),

bâtonnets recourbés, nombreux et fins, présentant des lacunes, et qu'il suppose être des tréponèmes en voie de dégénérescence? La chose est assez incertaine. Mais beaucoup plus intéressants, au point de vue de cette ressemblance possible avec les corps de Lœwenthal, sont ceux que Krzysztalowicz et Siedlecki (306) ont observés dans les préparations de diverses manifestations syphilitiques récentes et qu'ils désignent sous le nom de « corps énigmatiques ».

La première espèce de ces formes était représentée par des corps allongés, approximativement de la longueur d'un demi-diamètre de globule rouge, en forme de croissant, aux extrémités arrondies. Par le Marino, leur protoplasme se colorait fortement en rouge foncé, et au centre du corps on voyait le noyau. Parfois deux de ces formes restaient réunies, comme si préalablement elles s'étaient divisées.

La deuxième variété observée comprenait des corps arrondis dont le diamètre atteignait $1/6$ et même $1/8$ du diamètre du globule rouge. La surface de ces corps est lisse, comme entourée d'une membrane. Par le Marino, le protoplasme se colore en violet, et le noyau prend une teinte plus rouge.

La troisième espèce de corps énigmatiques consiste en éléments fusiformes, atteignant la longueur d'un spirille moyen, droits ou à peine recourbés. Par le Marino, le protoplasme se colorait en bleu clair, le noyau en rouge vif. Dans les bâtonnets plus courts, on trouvait un seul noyau; dans les plus longs, on remarquait la division de ce noyau, ou bien quelquefois plusieurs noyaux disposés en rangée à une certaine distance les uns des autres.

Krzysztalowicz et Siedlecki distinguent ces trois espèces de corps des bactéries, sans pouvoir affirmer, faute de formes de transition, s'ils présentent un rapport quelconque avec le cycle évolutif du tréponème. Ils songent à les rapprocher toutefois des formes décrites par Lœwenthal, et de fait, en comparant descriptions et figures, certaines ressemblances ressortent entre les corps énigmatiques de la première et de la troisième variétés d'une part, les corps en saucisse et les bâtonnets fusiformes de Lœwenthal de l'autre.

Une dernière forme curieuse a été observée par Krzysztalowicz et Siedlecki dans la sérosité d'une vésicule obtenue par légère cautérisation d'une papule sèche. Il s'agissait de formes allongées, irrégulièrement onduleuses, beaucoup plus longues et plus larges que les spirilles ordinaires ; aux extrémités existait une sorte d'élargissement, tantôt très peu prononcé, tantôt très grand, étiré alors en un prolongement amiboïde irrégulier. Le protoplasme se colorait en une teinte bleuâtre, et l'on y voyait quelques noyaux, soit dans la partie allongée, soit dans le prolongement amiboïde. Ces corps sont de signification aussi énigmatique que les précédents.

Les différentes formations que nous avons décrites jusqu'ici, pour être de signification obscure, n'en possédaient pas moins une structure cellulaire plus ou moins nette. Celle-ci persiste encore partiellement, mais d'une manière beaucoup moins évidente, dans les *petites boules protoplasmiques se colorant en bleu par le Giemsa*, que Hoffmann a trouvées constamment et le plus abondamment dans le suc ganglionnaire, mais aussi, quoique en moins grand nombre, dans la sécré-

tion des chancres et des papules. De dimensions variables, renfermant souvent des petits grains distincts de chromatine quelquefois vacuolisés, elles sont faciles à distinguer des plaquettes sanguines colorées d'une teinte rougeâtre par le Giemsa; de plus, sur préparations fraîches, elles sont souvent animées de vifs mouvements amiboïdes. Observables aussi bien chez le singe que chez l'homme, analogues sans doute aux formes sphériques décrites par Zabolotny (614), et se colorant par l'azur en bleu pâle, elles semblent provenir par étranglement des cellules endothéliales ou des lymphocytes. Reckzeh (484) a consacré à ces formations au niveau des ganglions lymphatiques une étude spéciale. De grandeur oscillant entre celle des plaquettes sanguines et des lymphocytes, elles sont la plupart circulaires et quelquefois plus fortement colorées à la périphérie qu'au centre (description qui rappelle un peu, dans ce cas, celle de la deuxième forme de corps énigmatiques de Krzysztalowicz et Siedlecki). Elles existent d'une manière presque, mais non absolument exclusive, dans la syphilis, et représentent des produits de désintégration, non des lymphocytes, mais des cellules beaucoup plus fragiles du parenchyme ganglionnaire, dont la destruction est prouvée par la présence de nombreux débris de noyaux cellulaires, et s'explique peut-être par une action virulente spécifique.

Il nous reste maintenant à énumérer, plutôt qu'à décrire, quelques formations sur lesquelles on ne possède que des renseignements tout à fait insuffisants. Dans leur mémoire princeps Schaudinn et Hoffmann signalaient l'existence, sur frottis colorés, à côté de

tréponèmes typiques, de formations courtes et ovales, ressemblant à celle qu'ils avaient vue résulter, dans un cas, de l'action de la glycérine concentrée sur un tréponème dans une préparation fraîche. Ils émettaient, sous les plus grandes réserves, l'hypothèse qu'il pouvait s'agir là d'un stade de repos du tréponème.

Bertarelli et Volpino (48 *bis*) ont vu, sur des coupes de manifestations tertiaires diverses, de petits corpuscules ronds, tantôt noirs, tantôt jaunes, situés dans les espaces lymphatiques ou entre les cellules. Il est bien difficile de savoir s'il convient de les rapprocher des corpuscules de Schaudinn et Hoffmann. Toujours est-il que Bertarelli et Volpino les ont trouvés aussi dans les tissus sains et pensent qu'il est impossible de dire s'ils ont la valeur d'un stade de repos du tréponème.

Doehle a décrit, dans le sang des syphilitiques, certaines formations, dont l'une, formée d'un filament protoplasmique extrêmement ténu et terminé par un petit épaississement un peu brillant, est identifiée par lui au tréponème. Hoffmann (245), se basant sur la figure donnée par Doehle, déclare que sûrement cette identité n'existe pas. D'autre part, Babes et Panea (14) ont observé dans le sang du nouveau-né hérédo-syphilitique des corps en forme de spermatozoïdes, qui semblent correspondre à certaines figures données par Doehle, et dont la nature reste incertaine.

Nous avons laissé pour la fin le *Cytorrhyctes luis*, à qui l'on doit en quelque sorte la découverte du tréponème, puisque c'est en cherchant l'un que Schaudinn a trouvé l'autre. Les corpuscules décrits sous ce nom par Siegel ont été observés par lui dans le sang et les tissus de personnes syphilitiques, mais aussi dans le

sang et les tissus de lapins, cobayes et singes, tous animaux auxquels il estime avoir réussi à inoculer l'infection syphilitique. Il s'agit de formations extrêmement petites, visibles seulement avec une bonne immersion, très réfringentes, rondes ou ovales, possédant quelquefois dans ce dernier cas, à leur extrémité pointue, un flagelle, animé de mouvements de flexion et d'extension, auquel le microorganisme est redevable de sa grande mobilité. Il s'agirait, en effet, d'un véritable flagelle dont le corps renfermerait de 2 à 4, 8, 16 noyaux réfringents, comme s'ils étaient en voie de division.

Laissons ici les expériences d'inoculation aux animaux, dont la valeur a été fortement ébranlée par les observations de Finger, Neisser, Baermann et Halberstädter, etc., et occupons-nous seulement de la nature de ces corpuscules, ainsi que de leurs rapports avec le tréponème et les différentes formations que nous avons décrites au voisinage de ce dernier. *Cyt. luis* est-il réellement un flagellé? Le fait n'est rien moins que prouvé. Toujours est-il qu'on lui a trouvé des ressemblances avec différents corps dont nous venons plus haut de décrire le plus grand nombre : corpuscules de Dœhle, de Babes et Panea, de Krzysztalowicz et Siedlecki, « tingible Kugeln » de Winkler, Unna, Kusnitzky. Encore tout ceci ne nous dit-il pas quels sont les rapports de *Cyt. luis* et de *Tr. pallidum*, et l'on ne saurait effectivement, dès aujourd'hui, se prononcer de manière catégorique.

On peut cependant schématiser de la façon suivante les diverses opinions qui ont été émises. Pour la majorité des auteurs, tréponème et cytorrhyctes sont deux formations indépendantes. Ceci étant, deux

groupes opposés se sont formés : l'un, considérant avec Siegel le cytorrhyctes comme l'agent probable de la syphilis ; l'autre, de beaucoup le plus nombreux, attribuant cette qualité, avec Schaudinn et Hoffmann, au tréponème. Reste le dernier parti, composé de quelques auteurs moins exclusifs qui se sont demandé si *Tr. pallidum* et *Cyt. luis* ne pouvaient être les stades évolutifs différents d'un seul et unique parasite (Herrman, Mac Kee, Lassar, Mac Lennan, Lipschütz, Pasini, Schütz), simple hypothèse d'ailleurs, et qu'aucun fait précis n'est venu encore étayer.

Tel est, sous sa forme la plus simple, l'état actuel de la question des rapports du cytorrhyctes et du tréponème. On voit que le meilleur moyen par lequel on pourrait espérer la résoudre serait d'entreprendre des recherches, qui porteraient simultanément sur l'existence, dans les diverses lésions, de l'un et de l'autre microorganisme (si tant est que le cytorrhyctes soit réellement un microorganisme, ce qui a été contesté). Malheureusement il ne semble pas qu'on s'inquiète beaucoup de recherches de ce genre. Les auteurs qui considèrent l'une des deux formations comme l'agent causal de la syphilis ne recherchent pas l'autre dans leurs préparations, et, quand ils l'y trouvent, la considèrent comme accidentelle.

Quelques tentatives ont pourtant été faites dans la voie que nous indiquons (Schütz, Winkler), mais elles sont la très rare exception, et, en somme, rien de systématique n'a été entrepris. Pourtant aujourd'hui que la morphologie du tréponème commence à être bien connue, alors que sa constatation dans les lésions syphilitiques ne peut plus guère aboutir qu'à des redites, et

que même ses localisations anatomo-pathologiques se précisent chaque jour davantage, il serait utile que l'attention des observateurs se dirigeât un peu plus vers les différentes formes — cytorrhyctes et toutes autres — qui ont été signalées à ses côtés, et essayât par là d'apporter quelque éclaircissement au problème encore si obscur, et que nous allons maintenant aborder, de son évolution.

D. — Évolution du tréponème.

Qu'avons-nous, en effet, appris jusqu'à présent, qui puisse nous servir à reconstituer le cycle évolutif de *Tr. pallidum ?* Simplement ceci : le tréponème se divise, ou tout au moins semble se diviser par voie de dédoublement longitudinal ; les deux individus ainsi formés peuvent se séparer de suite, ou rester quelque temps réunis par l'une de leurs extrémités, pivoter en sens inverse autour de ce point de jonction, et se placer dans le prolongement l'un de l'autre. En cette position ils peuvent même se dédoubler encore une fois par le même processus. Ainsi se forment des chapelets de deux, trois, quatre individus, qui tôt ou tard recouvrent leur indépendance, reproduisant ainsi la forme primitive. Ainsi se ferme le cycle de l'évolution agame.

Est-ce là le seul mode de reproduction du tréponème ? Tout à l'heure, en passant en revue les formations nombreuses et diverses qui ont été observées à ses côtés dans les préparations, nous avons maintes fois parlé de stade évolutif, d'état de repos, de formes d'involution ou de dégénérescence, mais toujours de manière purement hypothétique, et, en défini-

tive, rien de tout cela ne nous permet de décrire au tréponème un second mode de reproduction, ni même de nous faire supposer qu'il existe quoi que ce soit de semblable.

Or deux auteurs, dont nous avons souvent déjà cité les noms, Krzysztalowicz et Siedlecki (306), ont observé des formes nouvelles qu'ils croient être autorisés, d'après leurs observations, à rattacher au tréponème, et qui leur ont permis de décrire à ce dernier un cycle évolutif complet, avec ses deux phases *agame* et *sexuée*. Leur tentative est la seule qui ait été faite dans ce sens, et nous allons résumer brièvement leur travail.

Les formes nouvelles dont il s'agit ont été observées sur des préparations provenant d'accidents syphilitiques exceptionnellement graves ou négligés pendant longtemps. Elles ont été vues d'abord sur frottis colorés, puis retrouvées sur préparations fraîches. Leur meilleur colorant est le bleu de Marino, après traitement préalable de la préparation par l'alcool méthylique. Elles dérivent de deux types principaux, qui, par leur fusion, en déterminent un troisième (Voir fig. III).

Le premier type est constitué par des formes spirillaires beaucoup plus grosses que le tréponème, et dont la largeur maxima atteint le vingtième de leur longueur. Leur corps fusiforme, long d'environ 7 μ, a une de ses extrémités terminée en filament assez long, l'autre beaucoup moins aiguë. Sensiblement plus près de cette dernière se trouve un noyau bien apparent, à contours tranchés, semblant tout à fait transparent ou quelque fois légèrement teinté de bleu. A l'extrémité du noyau tournée vers la partie allongée du corps, se trouve un corpuscule se colorant en rouge par le Marino. Le

reste du corps est à peu près uniformément coloré. Toutefois, chez les spirilles de dimensions assez grandes, on peut reconnaître une sorte de filament foncé, courant le long de la surface du corps, en entourant ce dernier de tours légèrement spiraux, et aboutissant à l'endroit où se trouve le corpuscule rougeâtre, près du noyau. L'aspect est, de manière frappante, celui d'un trypanosome, dont le corpuscule rougeâtre serait le blépharoplaste, et le filament foncé, le bord de la membrane ondulante. Ainsi *Tr. pallidum* passerait à un certain moment de son existence par le stade *trypanosome*.

Les recherches sur préparations fraîches confirment ces résultats. Ces spirilles vivants réfractent la lumière assez fortement, quoique un peu plus faiblement que *Sp. réfringens*. Leur corps allongé est d'ordinaire légèrement recourbé en arc, et seule son extrémité pointue opère quelques légers mouvements serpentins; malgré les changements peu prononcés de la forme du corps, ces spirilles se meuvent assez rapidement grâce à la membrane ondulante. Ils tournent sur place ou s'avancent en décrivant avec tout leur corps une ligne en spirale; leurs mouvements présentent une grande analogie avec ceux des trypanosomes.

Les sujets très petits se rapprochent, quant à leur structure et à leur forme, des tréponèmes contractés, et ces figures de transition donnent à penser que la forme trypanosome dérive du tréponème par croissance. Ainsi ce dernier ne serait pas une bactérie, mais bien un protozoaire du groupe des flagellés, et, sous sa forme de trypanosome, il pourrait recevoir le nom de *Trypanosoma luis*.

Arrivé au stade trypanosome, l'animal ne perd pas la faculté de la reproduction agame, et peut se multiplier par division longitudinale, absolument comme le



Fig. III. — Cycle évolutif de *Treponema pallidum*.
(D'après Krzysztalowicz et Siedlecki.)

tréponème. Dans l'évolution de ce dernier, il jouera le rôle de cellule femelle ou *macrogamète*.

La deuxième forme observée dans ces mêmes préparations est constituée par des spirilles, qui, de prime abord, diffèrent énormément du tréponème. Beaucoup

plus longs et un peu plus gros que les individus moyens, ils présentaient chacun quelques noyaux fort accusés, et, ici encore, un corpuscule fortement coloré. Les deux extrémités de ces formes se terminaient en pointe, quelquefois même s'étiraient en filaments. L'épaisseur du corps était uniforme, sans aucun indice d'étranglements internucléaires; les spires étaient un peu plus larges que chez le tréponème ordinaire.

A côté de ces formes longues et multinucléées, se rencontraient aussi fort souvent des formes courtes (3 μ environ), très minces, arquées, mononucléées, terminées en pointe à leurs deux extrémités, et absolument semblables à une des spires isolées de la forme à noyaux multiples dont nous venons de parler. Souvent aussi ces formes courtes étaient unies bout à bout, en chapelet, l'ensemble rappelant la grande forme multinucléée, à la différence près toutefois des rétrécissements, se manifestant entre deux individus.

On est ainsi amené à considérer les individus courts comme provenant du fractionnement des formes multinucléées en fragments mononucléés. Quant à la forme à noyaux multiples elle-même, elle résulterait au contraire de la transformation en un individu unique des tréponèmes groupés en chapelet, de la manière bien connue, et qui résulte, nous le savons, d'un phénomène de division longitudinale. Ainsi se trouvent établies toutes les transitions entre les tréponèmes typiques d'une part, les petits individus courts de l'autre.

Revenons à ces derniers. Examinés sur préparations fraîches, ces petits individus réfractent assez fortement la lumière et se meuvent d'une manière très caractéristique, en tournant sans cesse sur place autour de leur

axe vertical; s'ils avancent, ils le font en décrivant une spirale très serrée et de très petite étendue. Ces formes, qui peuvent se reproduire par division longitudinale, joueront, dans l'évolution du tréponème, le rôle de cellules mâles ou *microgamètes*.

En effet, un troisième et dernier type de figures va nous permettre d'interpréter le rôle des deux formations sexuées que nous venons de décrire. Ces figures ont été observées une seule fois, dans le liquide provenant d'une grande ulcération primitive, commençant à se cicatriser spontanément. A côté des grands individus, du type trypanosome, on voyait un petit spirille en croissant, qui, au commencement, touchait seulement par une de ses extrémités le corps d'un trypanosome; puis la limite entre les deux formes s'effaçait, et l'on ne voyait plus que l'extrémité du spirille en croissant ressortant sur le côté du trypanosome; les deux individus finissaient ensuite par se confondre complètement.

Ici s'arrêtent les phénomènes observés. Que devient le trypanosome après fécondation? Y a-t-il à ce moment un stade de repos, sous forme de kyste ou de spire? C'est ce qu'il est encore impossible de savoir.

Quoi qu'il en soit, résumant tout ce qui vient d'être dit, on voit que le cycle évolutif supposé de *Tr. pallidum* serait le suivant (Voir fig. III). Partons de la forme découverte par Schaudinn. Elle peut d'abord se multiplier par division longitudinale ; c'est le cycle de l'évolution agame. Puis certains tréponèmes, à l'état d'individus isolés, peuvent se raccourcir et se transformer petit à petit en trypanosomes; d'autres, au contraire, en colonie linéaire de plusieurs individus, se transforment en un individu unique multinucléé, qui se

fragmente ultérieurement en petits individus courts mononucléés. Trypanosomes d'une part, individus courts mononucléés de l'autre peuvent se reproduire par division longitudinale; ils peuvent aussi s'unir entre eux, les premiers faisant fonction de macrogamètes, les seconds de microgamètes.

Entre ce stade de fécondation et le stade tréponème, nos connaissances actuelles ne permettent pas de dire comment se ferme le cycle évolutif. Rappelons seulement ici l'existence des différents « corps énigmatiques » décrits par Krzysztalowicz et Siedlecki et d'autres observateurs, corps dont la place se retrouve peut-être en ce point du cycle, simple supposition d'ailleurs, que rien n'est encore venu vérifier.

Telle est l'intéressante tentative faite par Krzysztalowicz et Siedlecki, pour chercher à établir le cycle évolutif de *Tr. pallidum*. Elle s'appuie sur des observations précices et minutieuses dont nous n'avons pu donner ici que l'essentiel. Jusqu'à présent cette tentative n'a été ni confirmée ni infirmée, et il convient d'attendre encore, avant d'en apprécier la valeur, que d'autres travaux aient été publiés sur ce sujet. Souhaitons que des savants, spécialisés en ces sortes de recherches, que des « protistologistes », comme l'était le regretté Fritz Schaudinn, reprennent, à ce point de vue, l'œuvre que ce dernier laissa inachevée.

E. — Classification du tréponème.

La classification est la conclusion naturelle d'un chapitre de morphologie. Mais quand ni forme ni mode de développement ne sont suffisamment connus, rien

d'étonnant à ce qu'elle-même se ressente de cette incertitude. C'est ce qui est arrivé à propos de *Tr. pallidum*. La classification actuelle, qui n'est pas la première, n'est cependant encore que provisoire.

Les difficultés, dans son cas, sont d'ailleurs particulièrement grandes : non seulement, en effet, le désaccord règne sur le « genre » dans lequel il convient de le classer, mais encore les « genres » eux-mêmes, entre lesquels on hésite, sont aujourd'hui l'objet d'une refonte complète, à ce point que les *Spirochætæ*, hier bactéries, c'est-à-dire plantes inférieures, sont aujourd'hui flagellés, c'est-à-dire protozoaires. Si nous ajoutons que ce sont des flagellés sans flagelles, on pourra se rendre compte de la complexité du sujet.

Pour exposer celui-ci le plus clairement possible, nous montrerons, en premier lieu, comment Schaudinn fut amené à ranger parmi les protozoaires le parasite de la syphilis, et comment, dans cet embranchement, il dut le classer successivement dans les genres : *Spirochæta*, *Spironema*, *Treponema* ; en second lieu, quels sont les arguments invoqués par l'opinion adverse pour faire de ce microorganisme une plante inférieure, une bactérie.

Quand Schaudinn découvrit le tréponème, il vit dans ses préparations un microorganisme hélicoïdal et mobile, et qui, par là, pouvait ressortir aussi bien au genre *Spirillum* qu'au genre *Spirochæta*. D'autres caractères devaient donc être recherchés pour déterminer le choix. Les *spirilles* portent aux pôles des bouquets de cils ; de plus ils se déplacent bien suivant leur axe, mais celui-ci est rigide, et il ne se produit jamais de mouvements de flexion. Au contraire, les *spirochètes*

(quoique appartenant à l'ordre des flagellés) sont dépourvues de cils polaires; elles présentent des mouvements de rotation autour de l'axe, de progression en avant et en arrière, de flexion, et possèdent une membrane ondulante. Or le microorganisme de Schaudinn possédait ces diverses variétés de mouvements; de plus, à cette époque, ses flagelles n'avaient pas encore été mis en évidence, et, par contre, on lui supposait une membrane ondulante. La dénomination s'imposait, le nouveau parasite était une spirochète, et comme Schaudinn avait été frappé par la pâleur de sa coloration, il l'appela *Spirochæta pallida*[1].

Ceci impliquait immédiatement comme conséquence que le nouveau microorganisme était un *protozoaire*. Voici comment. Jusqu'en 1904, le genre *Spirochæta* était considéré comme appartenant aux bactéries, c'est-à-dire au règne végétal. Or, à cette époque, Schaudinn lui-même publia un mémoire d'une importance capitale, dans lequel il étudiait l'évolution d'un hématozoaire du hibou, *Hæmamœba Ziemanni,* montrant que le gamète fécondé donnait naissance à un ou plusieurs trypanosomes, et qu'à leur tour ces trypanosomes

[1] L'orthographe *Spirochæta* est celle donnée par Ehrenberg, par qui le genre fut créé en 1838. A l'exemple de Cohn (1875), presque tous les auteurs modernes écrivent *Spirochæte.* Cette orthographe, contraire aux règles de la transcription latine et des nomenclatures botanique et zoologique, est fautive. *On doit écrire* «*Spirochæta*» (Blanchard, Hewler, Stiles, Stiles et Pfender).

Faisons encore à ce propos quelques remarques grammaticales, suggérées par la lecture de nombreux solécismes dans la littérature du tréponème. *Spirochæta* étant un féminin latin, *Spironema* et *Treponema* des neutres grecs, on doit faire varier l'épithète en conséquence et écrire : *Spirochæta pallida*, *Spironema* ou *Treponema pallidum.*

En français, on devra dire *un* spirille, *un* spironème, *un* tréponème et, si contraire à l'usage que ce soit, *une* spirochète.

donnaient, par division longitudinale répétée, des formes allongées, extrêmement minces, que Schaudinn regarda comme véritables spirochètes identiques à *Sp. Obermeyeri* de la fièvre récurrente et à *Sp. anserina* (spirochète des oies). Il fut donc logiquement amené à distraire, en même temps que *Sp. Ziemanni*, ces deux dernières espèces du groupe des bactéries (où restèrent au contraire les spirilles vrais), pour en faire des protozoaires voisins des trypanosomes. D'une manière générale, d'ailleurs, il considéra comme protozoaires les spirochètes pourvues de membrane ondulante, et possédant un corps flexible. Évidemment, on ne connaissait que le développement de la seule *Sp. Ziemanni*, et pour que ce transfert du règne végétal dans le règne animal eût été pleinement justifié, il eût fallu connaître individuellement le développement de chaque espèce transférée. Peut-être cependant le fait qu'aucune des vraies spirochètes n'avait pu jusqu'alors être cultivée conférait-il à l'hypothèse de leur nature protozoaire une certaine vraisemblance? Telle est du moins l'opinion qu'exprimait encore Schaudinn, le 17 mai 1905, à la Société médicale de Berlin.

Vers cette époque, l'état de la question est donc le suivant : le nouveau parasite décrit dans la syphilis est une *spirochète*, et comme tel, un *protozoaire*. Une communication de Vuillemin et un article de Schaudinn devaient bientôt modifier cette manière de voir.

Vuillemin disait en substance : le prototype du genre *Spirochæta*, *Sp. plicatilis*, est un type de bactérie, parent des algues. Il appartient bien au règne végétal. *Sp. pallida*, par contre, présente avec *Sp. plicatilis* de notables différences, et Schaudinn a parfaitement raison

de chercher ses affinités du côté des protozoaires. Certaines constatations cliniques, en effet, semblent indiquer que l'agent de la syphilis parcourt plusieurs stades à la manière d'*Hæmamœba Ziemanni* ; d'autre part, les ressemblances de la syphilis avec la dourine, maladie à trypanosomes, sont bien connues. Pour ces diverses raisons, il y a donc lieu de sortir le microorganisme de Schaudinn du groupe des spirochètes, tout en le laissant dans l'embranchement des protozoaires. Il devient donc nécessaire de créer pour lui un nouveau groupe auquel on pourra donner le nom de *Spironema,* qui rappellera, par son radical, la similitude qui a frappé Schaudinn. *Sp. pallida* deviendra ainsi *Spironema pallidum.*

Ce n'est que quelques mois après cette communication de Vuillemin que parut l'article de Schaudinn (522) auquel nous avons fait allusion tout à l'heure. Il y décrit les nouvelles constatations morphologiques qu'il a faites sur *Sp. pallida*, notamment l'existence d'un flagelle à chaque extrémité, et, par des voies différentes, il est amené aux mêmes conclusions que Vuillemin. *Sp. pallida,* en effet, se distingue des vraies *spirochètes* en ce que son enroulement est préformé (c'est-à-dire ne se relâche point par le passage de l'état du mouvement à celui du repos) et par l'existence de flagelles. Ceux-ci, il est vrai, semblent à première vue la rapprocher du genre *Spirillum,* mais elle s'éloigne de ce dernier par la flexibilité de son corps, par l'existence d'un seul flagelle à chaque pôle, et non d'un bouquet de cils, enfin par la faculté qu'elle semble posséder de se diviser longitudinalement. Le microorganisme de la syphilis n'ayant sa place ni parmi les spirochètes, ni

parmi les spirilles, ni dans tout autre groupe, il devient nécessaire de créer à son intention un groupe nouveau, pour lequel Schaudinn accepte le nom de *Spironema*, proposé par Vuillemin.

Il est intéressant de mentionner encore, qu'au cours de ce même article, Schaudinn modifie assez sensiblement sa manière de voir au sujet de *Sp. Ziemanni*. C'est ainsi que des recherches nouvelles lui ont montré que cet organisme, qui d'ailleurs n'existe à l'état de spirochète que pendant un court stade de son évolution, est très éloigné des spirochètes typiques (*Sp. plicatilis, Sp. Obermeyeri*). Peut-être même n'y aurait-il entre ces formes que des rapports phylogénétiques concernant les stades les plus reculés du développement, quelque chose comme l'existence du stade gastrula chez les métazoaires. Tout ceci n'empêche nullement d'ailleurs *Spironema pallidum* de devoir être toujours considéré comme une forme animale, et Schaudinn signale un peu plus loin la probabilité de sa division par dédoublement longitudinal, analogue à celle qu'on observe chez les trypanosomes.

Donc, le 19 octobre 1905, époque à laquelle paraissait ce dernier article de Schaudinn, la première manière de voir s'était modifiée de la façon suivante : le microorganisme de la syphilis restait toujours un protozoaire, mais il n'appartenait plus au genre *Spirochæta*, et représentait à lui seul le genre *Spironema*. On peut dire que l'état de la question n'a pas beaucoup changé depuis lors, sauf en ce que le nom de *Spironema* dut être changé ; on s'est aperçu en effet qu'il avait été utilisé déjà en 1893 par Klebs, pour désigner un autre flagellé, et même qu'il avait été attribué déjà

une première fois, dès 1864, par Meek, à un genre de mollusques (Stiles et Pfender). Schaudinn créa donc pour remplacer le mot de *Spironema* celui de *Treponema;* à cinq semaines de là, d'ailleurs, Stiles et Pfender, qui n'avaient pas eu connaissance de la note de Schaudinn, proposaient celui de *Microspironema.* Il va sans dire que Schaudinn ayant la priorité, c'est le nom qu'il propose qui doit prévaloir, et que la seule désignation correcte du microorganisme qu'il a découvert est aujourd'hui celle de *Treponema pallidum* [1].

Telle est l'histoire de la classification, parmi les protozoaires, du parasite de la syphilis. Il faut bien reconnaître que cette classification est loin d'être à l'abri de tout reproche. Au fond, la principale raison qui a fait ranger ce microorganisme dans le règne animal est, d'une part, qu'on l'avait pris pour une spirochète, de l'autre que, depuis les recherches de Schaudinn sur *Sp. Ziemanni,* toute spirochète était bien près d'être considérée comme un protozoaire. Or voici que Schaudinn lui-même reconnaît que l'espèce qu'il a

[1] La note dans laquelle Schaudinn (523) proposait de remplacer le nom de *Spironema* par celui de *Treponema* n'avait pas une dizaine de lignes, et, publiée sous la rubrique « Correspondance » dans les dernières pages d'un des numéros de la *Deutsche medizinische Wochenschrift,* passa presque inaperçue. Aussi continua-t-on longtemps, et beaucoup d'auteurs continuent-ils encore aujourd'hui à écrire *Spirochæta pallida.* C'est un tort absolu. Il n'est aujourd'hui d'autre désignation légitime que celle de *Treponema pallidum.*

Ajoutons que si l'on fait suivre le nom de l'espèce de celui de l'auteur et de la date de la création de l'espèce, l'emploi d'une parenthèse enfermant ces deux dernières indications signifie de manière précise que l'espèce a changé de genre. C'est ainsi que *Spirochæte pallida,* Schaudinn, 1905, est devenu *Treponema pallidum* (Schaudinn) 1905).

découverte n'est pas une spirochète, et simultanément que le stade spirochétiforme de *Hæmamoeba Ziemanni* est très éloigné des spirochètes typiques, voire même « n'est pas une spirochète » (lettre à la *Semaine médicale*, 27 déc. 1905, p. 616). Que reste-t-il alors du principal argument invoqué ? Bien peu de chose, ce semble, et il va falloir se rabattre sur des arguments de second ordre : division longitudinale du tréponème, analogie de la syphilis avec la dourine, etc.

Quoi qu'il en soit, on voit que les partisans de la *nature bactérienne* du tréponème ont, en somme, assez beau jeu. Parmi eux, celui qui a peut-être le plus énergiquement combattu l'opinion de Schaudinn est Thesing, qui, l'un des premiers, fit ressortir ce qu'avaient d'insuffisant les arguments tirés de l'évolution de *Sp. Ziemanni*.

D'autre part, l'étude des caractères morphologiques et des propriétés biologiques des spirochètes ont réalisé, dans ces derniers temps, d'importants progrès, qui semblent devoir en rapprocher de nouveau *Tr. pallidum* et peut-être lui faire réintégrer de la sorte le groupe des bactéries. Ainsi Metchnikoff (380) a-t-il pu dire que la « grande analogie de ce microbe avec les spirilles (lisez spirochètes) de la fièvre récurrente et de la spirillose des poules fait plutôt penser que le premier est, tout autant que les deux autres, une vraie bactérie. La découverte de nombreux cils vibratils chez le spirille des poules par M. Borrel, et chez le *Spirochæte Obermeyeri* par M. Zettnow tranche la question dans [ce] sens... ».

Plus récemment encore, Levaditi (334) ayant pu mettre en évidence — après Hoffmann et von Prowa-

zek — la présence d'un seul cil terminal chez *Sp. refringens*, ajoute que « cette constatation complète les observations de Borrel, Zettnow et de Novy et permet d'englober dans un même groupe, celui des *Spirochètes ciliés*, le *Spirochæte Obermeyeri* et celui de la *tick fever*, le *Spirochæte gallinarum*, le *Spirochæte refringens* et peut-être aussi le *Treponema pallidum* ».

Faut-il rappeler enfin, qu'alors que Schaudinn voyait dans le fait que les vraies spirochètes ne peuvent être cultivées, un argument en faveur de leur nature protozoaire, voici précisément que trois d'entre elles, *Sp. gallinarum*, la *Spirochète de la tick fever* et *Sp. refringens* viennent d'être cultivées par Levaditi en sacs de collodion ?

Que conclure de tous ces faits, sinon, comme nous le disions au début de ce chapitre, que la classification actuelle de *Tr. pallidum* n'est très certainement encore que provisoire ?

CHAPITRE III

CONSTATATION DU TRÉPONÈME DANS LES LÉSIONS SYPHILITIQUES. — RECHERCHES DE CONTROLE EN DEHORS DE LA SYPHILIS. — VALEUR DIAGNOSTIQUE DU TRÉPONÈME.

Aussitôt paru le premier mémoire de Schaudinn et Hoffmann, le problème de la spécificité étiologique du tréponème suscita, parmi les chercheurs, l'intérêt le plus vif, et fut l'origine d'un nombre considérable de travaux. L'impossibilité de cultiver le microorganisme nouvellement découvert, et, par suite, de l'inoculer à l'état pur, interdisait, en quelque sorte, la preuve directe. La démonstration ne pouvait donc être que détournée, déduite à la fois de son existence constante au niveau des lésions syphilitiques, et de son absence, non moins constante, en dehors de cette affection. Ce sont ces deux faces de la question que nous allons successivement envisager.

A. — Constatation du tréponème dans les lésions syphilitiques

A l'heure actuelle, le tréponème a été constaté dans toutes les formes, à tous les degrés, et, pratiquement parlant, dans toutes les variétés de lésions de la syphi-

lis. C'est ce dont nous allons pouvoir nous rendre compte en passant successivement en revue les diverses manifestations de la syphilis humaine acquise à ses trois stades, de l'hérédo-syphilis, et de la syphilis expérimentale. Quant à la fréquence des constatations positives dans les diverses lésions, elle fera l'objet, non d'un examen morcelé, à propos de chacune de celles-ci, mais bien d'une étude d'ensemble, conclusion naturelle de cette revue, que nous allons maintenant entreprendre.

a. — *Syphilis humaine acquise. Stade primaire.*

La recherche du tréponème dans l'*accident initial* a été pratiquée dans un nombre de cas extrêmement grand, et embrassant les formes cliniques les plus diverses.

S'agit-il de *chancre génital ?* Sa localisation précise n'influe en rien sur l'existence du tréponème, et c'est à titre de simple singularité que nous signalerons les constatations positives faites par Roscher dans deux chancres du méat.

Le degré d'induration est sans plus d'importance, et si, forcément, la majorité des observations a été faite sur des chancres à base franchement infiltrée, il n'en est pas moins vrai que la constatation du micro-organisme de Schaudinn a permis par exemple à Heller et Rabinovitsch de considérer comme accident primitif une érosion d'apparence banale, diagnostic qui fut confirmé par l'évolution ultérieure de la lésion; il en fut de même dans un cas difficile de Spitzer (559), où l'induration était à peine indiquée, et dans un autre

de Roscher (507), où le premier diagnostic d'*ulcera mollia elevata* fut corrigé par la constatation du tréponème et l'absence de streptobacilles.

Indépendante du degré d'infiltration dermique, la présence du tréponème ne l'est pas moins de l'étendue ou de l'aspect de l'érosion épithéliale. Ainsi Launois et Laederich l'observent-ils dans un chancre phagédénique, Spitzer (559) dans un chancre gangréneux. Mucha et Scherber (397) dans un chancre diphtéroïde. Dans un cas de Lipschütz (350) au contraire, il s'agissait d'un nodule gros comme une lentille, à surface à peine érosive, et dont le diagnostic n'était faisable que pour quelqu'un de très habitué. Mieux encore, dans une observation de Siebert (548), le chancre était en voie de guérison et sa surface déjà complètement épithélialisée. Dans l'un et l'autre cas le tréponème fut trouvé.

D'ailleurs l'étendue de l'érosion est facteur, dans une importante mesure, de l'âge de la lésion. Or, si Hoffmann et Mulzer ont décelé le tréponème dans des chancres tout à fait jeunes, il a été donné à Spitzer (559) de le mettre en évidence, sans peine, dans un cas où l'emplacement occupé par un chancre guéri depuis plusieurs semaines s'était réouvert à la suite d'un coït. C'est dans le suintement séreux de la petite plaie que la constatation fut faite[1]. Des indications plus précises encore sont données par Queyrat et Levaditi, qui ont observé des chancres âgés respecti-

[1] Nous ne parlerons pas, dans ce chapitre, de l'influence du traitement sur la constatation du tréponème dans les diverses lésions de la syphilis ; nous réservons à cette importante question un chapitre spécial.

vement de 8, 10, 15, 21, 30, 40, 45 jours, avec un résultat également positif, que la lésion fût ou non cicatrisée.

La concomitance avec le chancre d'une affection locale non syphilitique n'empêche en aucune façon de reconnaître la présence du tréponème. Dès leur premier mémoire, Schaudinn et Hoffmann ont signalé l'existence de *pallidum* (associé dans leurs observations à *Sp. refringens*) dans des chancres indurés compliqués de balanite, de chancre mou, de condylomes acuminés, de blennorragie, de *mollusca contagiosa* des organes génitaux, etc. Kreibich relate un cas de balanite et d'herpès avec association *pallidum-refringens ;* l'herpès guérit et à sa place resta un chancre. Autre cas intéressant : Levaditi et Petresco observèrent une malade dont le chancre s'était développé à la faveur d'une bartholinite suppurée ulcéreuse, et occupait encore la place de l'orifice du conduit glandulaire ; une ponction, pratiquée en plein tissu de la lèvre atteinte de bartholinite, permit de retirer un liquide clair, contenant quelques rares tréponèmes typiques. Mais peut-être, de toutes ces associations, la plus intéressante est-elle le chancre mixte, dans lequel la constatation simultanée du bacille de Ducrey et du tréponème (Thibierge, Ravaut et Le Sourd) facilite un diagnostic d'autant plus délicat que le début de l'induration est de date plus récente [Hoffmann (246)].

Les chancres *extra-génitaux* ne présentent, au point de vue qui nous intéresse, aucune différence avec ceux de la région génitale. Le tréponème, en effet, a pu être mis en évidence avec une égale facilité dans des accidents primitifs de localisations les plus diverses :

lèvres supérieure et inférieure [Doutrelepont (156, 157); Lipschütz (350); Roscher (507); Herxheimer (231); Hoffmann (245, 249); Nicolas, Favre et André; Pascalis; Rille et Vockerodt; Siebert (548)]; commissure labiale (Splendore); langue [Spitzer (559)]; gencives (Glas); menton [Flügel; Hoffmann (245, 249); Herxheimer (231); Roscher; Sellheim]; joue, rebord orbitaire, sein, fosse ovale de la cuisse [Oppenheim et Sachs (434 *bis*)]; paupière supérieure (Kowalewski); dos de la main [Bayet (31)]; médius [Siebert (548)]; peau de l'abdomen [Hoffmann (249 *bis*)].

Des chancres extra-génitaux peut-être pouvons-nous rapprocher les syphilomes d'*auto-inoculation*, obtenus par Queyrat (468), en inoculant à l'abdomen, avec sa lésion même, un sujet déjà porteur d'un chancre, syphilomes dans lesquels il a constaté, en collaboration avec Levaditi, l'existence de *Tr. pallidum*. Signalons enfin que ce dernier a été reconnu par Dudgeon (141) dans un cas exceptionnel d'*accident primitif* de la verge, survenant chez un *hérédo-syphilitique* de 25 ans.

La *lymphangite syphilitique primitive* n'a fait l'objet que d'un petit nombre de recherches. Ehrmann (148), étudiant cette lésion sur coupes, y a trouvé deux fois sur quatre des tréponèmes en partie dégénérés, dont nous étudierons ultérieurement la localisation anatomo-pathologique; moins intéressant est le cas de Bayet (31), où la lymphangite était due essentiellement à une violente infection secondaire dont l'agent causal, d'ailleurs, fut retrouvé côte à côte avec le tréponème. Quant à Hoffmann (250), Ploeger (456), Queyrat et Levaditi, ils échouèrent dans leurs recherches.

L'*adénopathie primitive* peut être satellite d'un chancre génital ou extra-génital. Dans le premier cas, il s'agit d'une adénite inguinale, lésion où *Tr. pallidum* a été trouvé avec une grande fréquence, encore que sa recherche y soit quelque peu délicate, et qu'il existe des causes d'insuccès sur lesquelles nous aurons à revenir plus loin. En dehors de la région génitale, signalons les constatations positives faites, dans les cas de chancre du menton, sur les ganglions sous-mentaux [Hoffmann (245); Roscher (509)] et dans ceux de chancre des lèvres sur les ganglions sous-maxillaires [Roscher (509)]. Dans un cas de chancre de la paupière supérieure contenant de nombreux tréponèmes, Kowalewski ne put en déceler aucun dans le suc extrait par ponction des ganglions préauriculaire et cervicaux.

Enfin, au cours du stade primaire de la syphilis, quelques recherches ont encore été faites qui n'ont porté ni sur le chancre, ni sur l'adénite. Ainsi le *liquide céphalo-rachidien* a été examiné à cette période par Widal et Ravaut, avec un résultat constamment négatif, et par Gordon avec un résultat négatif et l'autre douteux (quelques formations observées ressemblant un peu à certaines variétés représentées dans les dessins de Schaudinn). Fanoni (160) a cherché aussi si les cas de *contagion vaccinale* de la syphilis pouvaient s'expliquer par la présence de tréponèmes dans les pustules. Les recherches entreprises sur deux sujets furent négatives; mais les deux cas étaient défavorables, parce que les productions vaccinales étaient un peu trop vieilles. Enfin Buschke et Fischer (98) ont eu l'occasion d'examiner le *sang du*

cœur prélevé sur le cadavre d'une femme morte de suites de couches, en période primaire de sa syphilis. Le chancre, datant d'environ un mois, avait été examiné une seule fois pendant la vie, relativement à la présence du tréponème, et cela avec un résultat négatif. Les recherches ne furent pas plus heureuses sur le sang du cœur. Cependant les caractères cliniques de la lésion chancreuse étaient des plus caractéristiques, et d'ailleurs le tréponème fut trouvé en abondance sur les coupes de foie, de rate et de poumon de l'enfant mort-né et légèrement macéré dont cette femme avait accouché.

b. — *Syphilis humaine acquise. Stade secondaire.*

Au cours de la période secondaire, les recherches faites en vue de déceler l'existence du tréponème ont porté essentiellement sur les lésions cutanées et muqueuses, les adénopathies et le sang, accessoirement sur le liquide céphalo-rachidien, le sperme et l'urine. Après les avoir exposées dans cet ordre, nous examinerons ensuite, en un second groupe, celles qui ont eu pour but de déceler le microorganisme dans les accidents secondaires tardifs, secondo-tertiaires et tertiaires précoces. Enfin, avant d'aborder l'étude du tertiarisme, à laquelle nous aurons été ainsi naturellement amené, nous jetterons un coup d'œil d'ensemble sur les rapports du tréponème avec la période secondaire de la syphilis, considérée cette fois, non plus au point de vue de la variété anatomique de ses lésions, mais à celui de la forme clinique de son évolution.

I. Le tréponème dans la période et les accidents secondaires proprement dits. — La première éruption de la période secondaire est presque toujours la *roséole*. Nous retrouverons, quand nous nous occuperons du sang, les faits où celui-ci provenait de piqûres ou de scarifications pratiquées au niveau d'une macule. Ces cas éliminés, ne restent plus que ceux où le matériel d'examen était représenté soit par la pulpe tissulaire de raclage, soit par de la « rosée séreuse » ou de la sérosité obtenue par une vésication locale, soit enfin par la tache entière excisée.

Le raclage a donné un résultat positif à Schaudinn (522), rien à Bodin (66) ni à Siebert (543). Dans la sérosité obtenue par irritation superficielle, Spitzer (558, 559) trouvait dans deux cas les tréponèmes, tandis que Lipschütz (350) échouait.

Par le procédé du vésicatoire, Richards et Hunt (494) ont obtenu un succès, tandis que Bodin (66) et Siebert (548), voire même Levaditi et Petresco, à qui ce procédé avait pourtant réussi dans le cas d'éruption papuleuse, ne parvenaient pas à déceler le microorganisme. Enfin, Rille et Vockerodt, qui ont excisé une macule et s'en sont servi pour préparer des frottis colorés, n'ont pu mettre en évidence le tréponème, tandis que Veillon et Girard, utilisant la méthode des coupes, ont non seulement constaté son existence, mais encore précisé, comme nous le verrons plus tard, sa localisation anatomo-pathologique. D'autres observations, les unes positives, les autres négatives, ont encore été publiées, que nous ne citerons pas ici, faute d'indications suffisantes pour les ranger soit dans l'une des catégories précédentes, soit dans celle (que nous

examinerons plus tard) des prélèvements de sang pratiqués au niveau d'une macule roséolique. Somme toute, on le voit, assez peu de résultats positifs ont été obtenus dans la roséole, sans doute, comme nous le verrons ultérieurement, parce qu'il s'agit d'une lésion d'ordre essentiellement congestif.

Innombrables au contraire ont été les observations de tréponèmes faites au niveau des *papules cutanées*, et nous allons retrouver, à propos d'elles, quelques-unes des constatations que nous faisions à propos du chancre. Ainsi l'existence du tréponème semble être indépendante de l'âge du stade évolutif de la lésion, et, tandis que Metchnikoff et Roux (382) signalent leurs résultats positifs sur des papules toutes jeunes, Wechselmann et Lœwenthal (603) mentionnent l'existence du microorganisme dans une papule commençant à présenter des signes d'involution, chez un homme soumis à une cure de frictions.

De même encore que pour le chancre, l'existence du tréponème n'a absolument rien à faire avec la localisation de l'élément éruptif. Ce fait est capital. Les premières recherches de Schaudinn et Hoffmann, en effet, avaient été pratiquées exclusivement sur des papules de la région génito-anale. De la sorte, on pouvait croire *Tr. pallidum* un hôte habituel de cette région, et considérer sa présence dans les lésions de la syphilis comme le résultat d'une infection secondaire. Mais aujourd'hui qu'il a été vu dans les papules du cuir chevelu, du visage, du cou, de l'épaule, du dos, de la poitrine, de l'ombilic, du bas-ventre, des divers segments des membres supérieur et inférieur, et cela par un nombre considérable d'observa-

teurs, on est fondé à dire que cette objection n'existe plus.

Il est vrai qu'on pourrait en faire une autre, et supposer ou bien que le tréponème n'a pas son habitat exclusivement localisé à la région génito-anale, ou bien que de là il peut être transporté accidentellement en un point quelconque de la surface du corps. Mais encore faudrait-il, pour qu'une telle infection secondaire pût être invoquée, que le tréponème n'eût été trouvé que dans des papules érosives. Or, chose très importante, il n'en est absolument rien, et le tréponème s'observe aussi bien, voire même avec plus de facilité, dans les papules à revêtement épithélial intact que dans les éléments érosifs ; mieux encore, dans ces derniers, il n'existe généralement qu'en très petit nombre au niveau de l'exsudat de surface, où il n'est même pas rare de le voir manquer complètement; au contraire, plus profondément, dans l'intimité du tissu infiltré, qui constitue la lésion fondamentale de la papule, il existe seul et en abondance [Hoffmann (246); R. Kraus (296); Kraus et Prantschoff; Krzysztalowicz et Siedlecki (304-305); Levaditi et Manouélian (335); Oltramare; Schaudinn (522)]. C'est précisément en raison de ce fait qu'il est indiqué, lorsqu'on veut pratiquer un prélèvement au niveau d'une papule suintante, d'en déterger préalablement la surface érosive.

Sans vouloir d'ailleurs revenir ici sur ces questions de prélèvement que nous avons traitées plus haut, nous voudrions seulement mettre en évidence un fait intéressant signalé par Levaditi et Petresco, à propos du procédé du vésicatoire. Ces auteurs ont observé, en effet,

l'existence de *Tr. pallidum*, non seulement dans la sérosité des phlyctènes provoquées par l'action d'un vésicatoire sur une papule, mais encore dans celle des phlyctènes développées autour de cette papule, sur la peau en apparence saine. « Cela prouve que les tissus péripapulaires, probablement le derme papillaire et ses vaisseaux, quoique non altérés visiblement, peuvent être l'habitat d'un certain nombre de spirochètes, lesquels se laissent entraîner par l'exsudation lymphatique et séreuse due au vésicatoire. » Ajoutons cependant que « le procédé du vésicatoire reste impuissant lorsqu'il s'agit de mettre en évidence le spirochète... sur un territoire de peau saine située loin des lésions... ».

Ces généralités exposées, il nous reste à passer rapidement en revue les multiples variétés de syphilides papuleuses, où l'existence du tréponème a été constatée.

Ce sont d'abord les syphilides papuleuses simples, sans altération de l'épiderme, dont le type est la syphilide papulo-lenticulaire. Nous venons de dire de quelle importance était la constatation du tréponème dans de semblables lésions, puisque l'intégrité du revêtement épithélial élimine l'hypothèse d'une infection accidentelle de surface. Aussi les recherches effectuées sur ces éléments ont-elles été très nombreuses, et nous ne pouvons énumérer ici tous les observateurs ayant obtenu des résultats positifs. Qu'il nous suffise de citer simplement les noms de Doutrelepont (108), Hoffmann (243), Metchnikoff et Roux (382), Nobl, Oppenheim et Sachs (443), Rille et Vockerodt, Wechselmann et Lœwenthal (503), etc. Parmi ces syphilides papuleuses simples, l'une d'elles, la syphilide lichénoïde, qui présente des caractères morphologiques assez spéciaux, a été étudiée

au point de vue du tréponème par Siebert (548) et Spitzer (559), chaque fois avec un résultat positif.

Si nous abordons maintenant l'examen des syphilides papuleuses avec altérations de l'épiderme, nous y rencontrons de nombreuses variétés que l'on peut classer en syphilides papulo-squameuses, syphilides papulo-érosives ou suintantes, syphilides papuleuses avec formation de vésicules ou de pustules (Balzer).

Les syphilides papulo-squameuses ne semblent avoir donné lieu qu'à un petit nombre de recherches, avec résultats positifs dans un cas de papule séborrhéique du front [Lipschütz (350)], divers cas de papules squameuses proprement dites [Bunch, Oppenheim et Sachs (433)], de psoriasis palmaire (Rille et Vockerodt, Doutrelepont) et de syphilides circinées (Roscher), négatifs dans un cas de psoriasis plantaire [Lipschütz (350)].

Les syphilides papulo-érosives ou suintantes, les condylomes plats, au contraire, ont été l'objet, soit à cause de leur fréquence, soit à cause de leurs propriétés éminemment contagieuses, d'examens multipliés, si bien que, parmi les nombreux observateurs qui se sont préoccupés de l'existence du tréponème dans les diverses manifestations de la syphilis, il en est peu qui ne l'aient cherché dans cette catégorie de lésions; moins encore qui, l'ayant cherché, ne l'y aient pas trouvé. D'habitude simplement érosives et suintantes, ces papules peuvent revêtir le caractère hypertrophique, s'ulcérer [Doutrelepont (133)], se couvrir d'une croûte ou d'un enduit diphtéroïde, et, sous ces divers aspects, renfermer toujours le tréponème [Doutrelepont; Oppenheim et Sachs (443); Lipschütz

(350); Rille et Vockerodt; Roscher (507)]. Dans un cas de papule croûteuse, en particulier, Rille (500) le trouva aussi bien dans la croûte que dans le tissu syphilitique proprement dit. Des figures intéressantes de division du parasite ont été observées par Hoffmann et Beer dans la partie périphérique d'une syphilide orbiculaire, qui revêtait en ce point une croûte assez épaisse, infiltrée de nombreux leucocytes.

Parmi les syphilides vésiculeuses, une syphilide zoniforme a été examinée par Nicolas, Favre et André (420), avec résultat négatif, tandis que, dans une éruption spécifique varicelliforme, Hoffmann (245) observait une fois le tréponème à l'intérieur d'une bulle intacte, et que, dans un autre cas du même genre, Lipschütz (350) échouait dans ses recherches. De même, de deux faits d'acné syphilitique, l'un, vu par Pollio et Fontana, se montra positif; l'autre, par Bodin (66), négatif.

Le tréponème, enfin, a encore été observé dans différentes variétés de syphilides pustuleuses. L'impétigo syphilitique, qui résulte de la confluence d'éléments suppurés, a été examiné dans quatre cas, avec un résultat positif, par Roscher (507); des syphilides pustulo-ulcéreuses observées par Buschke et Fischer (98), Grouven et Fabry, Kreibich, Siebert (548), Wolters (612), ont également révélé l'existence du parasite, tandis que, sur trois cas de rupia [Siebert (548); Ferré; Shennan (543)], l'un seulement (Siebert) se montra positif.

Aux manifestations cutanées de la syphilis secondaire se rattachent celles des annexes de l'épiderme : *ongles et système pileux*. Dans un cas de périonyxis, Roscher (507) a trouvé le tréponème dans un frottis fait

avec la matrice de l'ongle, mais non dans le pus de la lésion. En ce qui concerne le système pileux, le tréponème a été observé dans la folliculite syphilitique acnéiforme du cuir chevelu, par Pollio et Fontana, et dans l'impétigo syphilitique de cette même région par Roscher (507).

Le tréponème est-il décelable dans les lésions cutanées *non spécifiques* des malades atteints de syphilis? Il existe, à notre connaissance, un seul fait de ce genre, celui de Flügel, où il fut donné à cet auteur de constater deux exemplaires du microorganisme dans le pus de *mollusca contagiosa*, à contenu partiellement suppuré. Roscher interprète cette observation en disant que sans doute, « une infiltration syphilitique — syphilis et irritation — s'était développée à la base [de ces éléments]. » Dans un ordre d'idées voisin, Buschke et Fischer (98) se sont demandé si les exanthèmes consécutifs aux injections mercurielles étaient de nature syphilitique ou toxique ; or, dans deux cas de ce genre, minutieusement examinés, ils n'ont trouvé aucun tréponème, mais n'ont voulu rien conclure d'un aussi petit nombre de faits. Dans un érythème pemphigoïde, survenu chez un syphilitique et attribué à l'action du mercure, Lévy-Franckel ne put davantage mettre le parasite en évidence.

La recherche de *Tr. pallidum* dans les *papules* ou *plaques muqueuses*, a donné des résultats absolument comparables à ceux que nous venons d'enregistrer à propos des papules cutanées. Nous ne reviendrons pas ici sur les nombreuses associations de spirochètes que l'on peut observer à la surface de ces éléments, et qui n'ont d'autre signification, nous l'avons vu, que celle

d'une véritable infection secondaire. Quant au tréponème, il a été principalement observé au niveau des syphilides papulo-érosives, qui, en raison de leur grande fréquence, ont été le plus souvent examinées. Mais son existence est absolument indépendante de la variété anatomique, et on l'a trouvé tout aussi bien dans des syphilides papulo-hypertrophiques, des syphilides papulo-ulcéreuses en rhagades (Flügel), etc.

Les *adénopathies* de la période secondaire traduisent, au même titre que les lésions cutanéo-muqueuses, l'infection généralisée de tout l'organisme; il était donc intéressant d'y rechercher *Tr. pallidum*. En fait, il semble que seule ait été examinée à ce point de vue l'adénite épitrochléenne, et cela avec un résultat positif par Lewandowski (cité par Jadassohn), négatif par Mucha et Scherber (397), Oppenheim et Sachs (434 *bis*), Rille et Vockerodt. De l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, il convient de rapprocher celle d'un autre organe lymphoïde, l'*amygdale*. Sur une tonsille ainsi augmentée de volume et congestionnée, Fanoni (161) préleva un peu de suc sanguinolent, et put mettre le tréponème en évidence; l'expérience a été depuis répétée avec succès par Richards et Hunt (494).

La contagiosité, depuis longtemps connue, du *sang* des syphilitiques secondaires avait naturellement amené la conviction que le virus pathogène y était présent. Aussi, après la découverte de *Tr. pallidum*, nombreuses furent les recherches entreprises pour y mettre ce microorganisme en évidence. Les premières publications faites à ce sujet (et la nôtre fut l'une d'entre elles) n'enregistrèrent que des échecs. Depuis, un nombre assez important de constatations positives ont au contraire été

faites, mais sans que les insuccès aient cessé d'être relativement nombreux; de plus le nombre d'exemplaires observés, dans les cas heureux, a presque toujours été très faible. Il semble donc que, tout en étant décelable dans le sang, le microorganisme de la syphilis n'y trouve pas des conditions d'existence favorables, et que ce milieu réalise pour lui moins un habitat qu'un simple moyen de transport.

Quoi qu'il en soit, le mode de prélèvement du sang ne semble pas avoir de grande influence sur la proportion des résultats positifs. L'un des procédés les plus employés a été la piqûre ou la scarification d'une tache de roséole, conditions dans lesquelles le tréponème a pu être mis en évidence par Ferré, Plœger (456), Richards et Hunt (493-494), et enfin Bandi et Simonelli (19), qui sont seuls à avoir pu le constater sur une préparation de sang fraîche. Mais plus instructifs au point de vue de l'existence du microorganisme dans le torrent circulatoire sont les prélèvements opérés en dehors de tout élément éruptif. Ainsi, Zabolotny (615) et Raubitschek ont pu déceler le tréponème dans le sang de la pulpe d'un doigt, Nattan-Larrier et Bergeron (405) dans celui résultant de la ponction d'une veine du pli du coude, Nœggerath et Stæhelin [dont la méthode a été appliquée avec succès par Flügel, Grouven et Fabry, Schaudinn (522)], dans le sang provenant soit de la ponction d'une veine, soit de la piqûre du lobule de l'oreille. Enfin un procédé exceptionnellement employé a été celui de la ponction de la rate, qui n'a permis qu'une seule fois, et encore très péniblement, à Schaudinn [cité par Hoffmann (245)], de déceler le tréponème.

D'une manière générale, d'ailleurs, le nombre des insuccès l'emporte sensiblement sur celui des quelques constatations heureuses que nous venons d'énumérer. Mais plusieurs cas négatifs ne prouvent rien contre un cas positif bien observé, et l'existence du tréponème dans le sang, au cours de la syphilis secondaire, est aujourd'hui un fait définitivement établi. Il y a mieux encore : Neisser (409) vient de montrer tout récemment que le sang d'un singe, en période de première incubation, c'est-à-dire avant l'apparition du chancre, peut quelquefois, dès cette époque, être infectant pour un autre singe, à qui on l'inocule dans les conditions habituelles. Si donc *Tr. pallidum* est bien l'agent causal de la syphilis, il est à supposer qu'il peut, dans certaines conditions, et tout au moins chez le singe, passer dans la circulation générale relativement peu de temps après l'inoculation.

Présent dans le sang, le tréponème l'est-il également dans les parois vasculaires? Hoffmann (250) l'a cherché vainement sur coupes dans un cas de *phlébite* syphilitique; Reuter (491) l'a trouvé dans l'*aortite :* rapprochement purement artificiel d'ailleurs, la première de ces affections appartenant d'habitude, comme on sait, à la période secondaire, et l'autre presque toujours à la période tertiaire.

Les recherches faites sur le *liquide céphalo-rachidien* de malades en pleine période secondaire n'ont donné que des résultats négatifs [Paranhos, Rosenberger, Siebert (543); Widal et Ravaut], encore que Hoffmann (255) ait réussi récemment une inoculation positive du singe; et il en fut de même, en dépit des inoculations également positives de Finger et Landsteiner (172), des

recherches effectuées sur le *sperme* par Radaeli (480) et Hoffmann. Par contre le tréponème, trouvé pour la première fois dans l'*urine* d'un syphilitique atteint d'éruption secondaire par Hirschberg, a été observé de nouveau dans des frottis de culots de centrifugation par Dreyer et Tœpel et Mac Lennan (321).

II. Le tréponème dans les accidents secondaires tardifs, secundo-tertiaires et tertiaires précoces. — Entre les accidents secondaires et les accidents tertiaires s'échelonnent, tant au point de vue de l'époque d'apparition que du type anatomique, une série de formes de transition, où il était intéressant de rechercher le tréponème, et où on l'a effectivement trouvé, quoique avec une fréquence sensiblement moindre que dans les éruptions franchement secondaires. Les accidents *secondaires tardifs et secundo-tertiaires*, les premiers n'ayant de spécial que l'époque insolite de leur apparition, les seconds caractérisés surtout par des aspects, des localisations, des groupements assez particuliers (certaines syphilides pustulo-ulcéreuses, onyxis, syphilides papuleuses annulaires, etc.) n'ont guère été le sujet de constatations positives que de la part de Roscher (507). Cet auteur, en effet, a observé le tréponème dans l'ulcération linguale d'un homme atteint de syphilis depuis deux ans et demi, dans les papules groupées en foyers, confluentes par endroit, et souvent croûteuses, d'un autre malade dont l'infection remontait à deux ans trois quarts ; enfin dans la matrice unguéale d'une femme atteinte de périonyxis syphilitique depuis un an, et ayant déjà une lésion gommeuse du tibia. Par contre, des résultats négatifs ont été obtenus par Queyrat et

Levaditi dans divers accidents secundo-tertiaires et dans un cas de rupia syphilitique survenu dix-sept ans après l'accident primitif, par Richards et Hunt (494) également dans une éruption secondaire tardive de rupia, par Jadassohn dans deux cas de « tuberöse Syphilide » agminées. Sobernheim et Tomasczewski enfin opposent les syphilides secondaires à apparition tardive, où ils ont toujours rencontré le tréponème jusqu'à cinq et même sept ans après le chancre, aux lésions à type tardif (syphilides papuleuses agrégées, formes tubéro-serpigineuses et affections gommeuses proprement dites), où ils n'ont jamais obtenu que des résultats négatifs, même quand elles apparaissaient déjà précocement, c'est-à-dire un ou deux ans après l'infection.

Ceci nous amène à parler des accidents *tertiaires précoces*, et en particulier des manifestations viscérales qui surviennent dès la période secondaire de la syphilis. On n'a que rarement l'occasion de pratiquer des autopsies à ce stade de la maladie, et c'est ce qui explique le petit nombre des résultats réunis aujourd'hui à ce sujet. Cependant, même sur le vivant, la présence du tréponème dans certains organes peut être indirectement reconnue. Ainsi l'existence précédemment signalée de ce microorganisme dans l'urine indique presque sûrement, dans de tels cas, sa présence dans le rein; il est bien peu probable, en effet, que sa pénétration dans le canal urinaire se soit effectuée en un autre endroit; d'ailleurs, dans l'observation de Dreyer et Tœpel, le malade avait deux grammes d'albumine, et les constatations furent positives même quand l'urine avait été prélevée par cathétérisme. On pouvait encore espérer avoir des renseignements sur l'existence du tré-

ponème dans les lésions récentes de la syphilis des centres nerveux, par l'examen du liquide cérébro-spinal; mais toutes les recherches entreprises dans ce but ont jusqu'ici échoué [Buschke et Fischer (98); Widal et Ravaut]. Quant aux autopsies, elles sont actuellement au nombre de trois. L'une, de Jacquet et Sézary, concerne un homme présentant, au moment de la mort, survenue par hémorragie cérébrale, une éruption secondaire. Les principaux organes furent examinés par la méthode de Levaditi, mais seules les capsules surrénales montrèrent l'existence du tréponème, qu'elles contenaient d'ailleurs en grand nombre. Une autre autopsie, antérieure en date à la précédente, a été succinctement relatée par Salmon et Macé. Il s'agissait d'un homme mort de tuberculose, et présentant à ce moment une éruption syphilitique. Les principaux organes furent examinés sans qu'on pût y découvrir de tréponèmes. Enfin l'autopsie rapportée par Buschke et Fischer (98) est relative à un cas d'artérite cérébrale très précoce, survenue au cours d'une syphilis maligne, neuf mois environ après l'infection. L'hexagone de Willis et la plupart des branches qui en rayonnent présentaient des altérations syphilitiques, en partie circonscrites, en partie diffuses, les unes toutes récentes, les autres plus anciennes. Les pièces furent traitées par la méthode de Levaditi et Manouélian à la pyridine, et examinées sur coupes en série; mais aucun tréponème ne put être trouvé.

III. Le tréponème dans quelques-unes des formes cliniques de la syphilis secondaire. — L'existence du tréponème au cours de la syphilis secondaire prête encore

à quelques considérations spéciales si, au lieu d'envisager la maladie au point de vue de la diversité de ses lésions, on le fait au point de vue de son mode d'évolution.

De la syphilis récidivante, nous dirons peu de chose, sinon que les diverses poussées éruptives présentent le tréponème absolument au même titre que la première. Ne venons-nous pas de voir, d'ailleurs, qu'il en est ainsi des syphilides secondaires tardives, même quand elles surviennent plusieurs années après l'infection?

Beaucoup moins favorable à la constatation du microorganisme semble être la *syphilis maligne.* Siebert (548), Roscher (507), Buschke et Fischer (97, 98), en ont examiné respectivement un, deux et cinq cas avec un insuccès complet. Les résultats furent, par contre, positifs dans deux observations de Herxheimer et Opificius et dans une troisième de Doutrelepont (cités par Hoffmann et Beer). Rappelons ici, enfin, ce cas de syphilis, sinon maligne, du moins à marche rapide, rapporté par Roscher (507), et où, chez une femme présentant déjà un an après l'infection, une lésion gommeuse du tibia, l'examen d'une périonyxis fut positif.

L'importance de la recherche du tréponème dans le diagnostic de la *syphilis latente* a été bien mise en évidence par une intéressante observation de Buschke [*in* Buschke et Fischer (98)]. Il s'agit d'une femme de trente et un ans, mariée depuis deux ans et trois mois à un homme ayant contracté la syphilis deux ans avant le mariage. Cette femme, après avoir eu deux avortements, put mener à bien une troisième grossesse et accoucha d'un enfant bien constitué, en apparence

sain, qu'elle nourrit, et qui, deux mois plus tard, présenta un exanthème papuleux syphilitique. La mère n'avait eu jusque-là aucune manifestation morbide sinon, récemment, une chute de cheveux, et ne présentait objectivement pas d'autre symptôme que, dans la région inguinale droite, deux ganglions durs, de la dimension d'un haricot et d'une noisette, et, à gauche, un ganglion cubital, gros comme un pois. Le suc retiré par ponction de la glande inguinale la plus volumineuse montra, sur frottis, l'existence de tréponèmes très nets. Il s'agit donc d'un cas paraissant concerner à première vue la mère immunisée d'un enfant syphilitique, et relever, par suite, de la loi de Colles, alors qu'en réalité il ne s'agit très vraisemblablement que d'un fait de syphilis latente. Dès longtemps avant que parût cette observation, Hoffmann avait conseillé d'avoir recours, en semblable occurrence, à la ponction ganglionnaire, quitte, en cas d'insuccès, à employer successivement les deux moyens suivants : inoculation d'un animal réceptif avec le suc ganglionnaire, excision d'un ganglion et examen sur coupes après imprégnation à l'argent. Peut-être pourrait-on aujourd'hui aussi utiliser plus simplement le véritable séro-diagnostic auquel ont abouti les recherches récentes de Wassermann, Neisser et Bruck.

c. — *Syphilis humaine acquise. Stade tertiaire et parasyphilis.*

Bien que dès le commencement d'août 1905, c'est-à-dire moins de quatre mois après la découverte du tréponème, des constatations positives dans la syphilis

tertiaire eussent été faites et publiées par Spitzer (559), on s'en fut longtemps encore répétant, dans de nombreuses communications, voire des revues générales, que le microorganisme s'était toujours dérobé aux recherches dans les productions spécifiques de cette période ; on faisait des hypothèses et l'on concluait ou bien que les lésions tertiaires étaient d'origine toxique [Mac Weeney (605)], ou bien que le tréponème y existait sous une forme d'évolution encore inconnue [Flügel ; Lipschütz (348)], ou, enfin, qu'il y était présent sous sa forme habituelle, mais en très petit nombre, comme le bacille de Koch dans le lupus tuberculeux [Brandweiner (79) ; Flügel ; Jadassohn ; Wolters (613)]. L'expérience devait montrer que cette dernière hypothèse, qui, d'ailleurs, n'exclut pas éventuellement la précédente, est bien conforme généralement (mais pas toujours cependant, comme on va le voir) à la réalité.

Le tréponème a été observé à ce jour aussi bien dans les *lésions fermées* que dans les lésions ulcéreuses de la syphilis tertiaire. C'est ainsi que Spitzer (559) eut l'occasion d'examiner plusieurs gommes non ulcérées qui, exception faite pour deux d'entre elles, renfermaient le microorganisme, en très petit nombre cependant. Plus récemment, Dudgeon (141) a rapporté l'observation d'une femme présentant au niveau de la joue une grosse tuméfaction, qui fut incisée. « et dans l'intérieur de laquelle un grand nombre de spirochètes furent trouvées présentes. » La tuméfaction fut reconnue être une gomme; la malade avait encore d'autres signes évidents de syphilis tertiaire.

Au congrès de Lisbonne (avril 1906). dans la dis-

cussion qui suivit la lecture des rapports de Metchnikoff et de Neisser, Schaudinn a annoncé qu'il avait réussi à trouver un amas de 5-6 tréponèmes dans la partie périphérique d'une gomme du foie. La syphilis remontait à douze ans, mais ce n'est qu'à la douzième coupe d'une série qu'il a pu les découvrir. On peut donc dire que c'est une « question de patience » pour réussir ou non.

Enfin Doutrelepont et Grouven ont rapporté l'observation d'une femme ayant, entre autres symptômes, présenté aux jambes des lésions d'infiltration particulièrement douloureuses, atteignant les muscles et même les os, de la grosseur d'une noix et se ramollissant vite. En l'absence de commémoratifs, le diagnostic de syphilis s'appuyait sur la clinique et sur l'examen histologique. Les lésions qui viennent d'être décrites furent incisées et grattées à la curette tranchante. Avec les fragments de tissus ainsi prélevés furent faits des frottis dans lesquels on trouva, mais à grand'peine et après des recherches prolongées, quelques tréponèmes typiques.

Les cas précédents appartiennent à la syphilis acquise de l'adulte ; nous pouvons en rapprocher quelques faits observés dans l'hérédo-syphilis. Ainsi Hoffmann (245) a signalé l'existence de tréponèmes dans un nodule gommeux du foie, Bosc (78) dans une gomme « aiguë » de ce même organe, Reuter (490) dans une gomme du poumon, où ils existaient en grand nombre.

Les constatations positives dont il nous reste maintenant à parler se rapportent à des lésions tertiaires *ulcérées*. Spitzer (559) a trouvé des tréponèmes en très

petit nombre dans une gomme ouverte du cuir chevelu, ainsi que dans plusieurs lésions ulcéreuses tardives, dont l'une, en particulier, localisée à la joue. Rille et Vockerodt, chez une femme atteinte de syphilis depuis sept ou neuf ans, présentant une ulcération serpigineuse de la lèvre inférieure, ont trouvé en ce point des formes qu'ils croient, non sans quelques réserves toutefois, pouvoir identifier à *Tr. pallidum*. Ferré, en collaboration avec Badin, a examiné cinq syphilides tertiaires avec un seul résultat positif, dans un cas d'ulcères de jambe produits par coalescence de gommes serpigineuses. Doutrelepont et Grouven ont décelé le tréponème sur les frottis d'une lésion de la peau de l'abdomen, infiltrée, brun rougeâtre, large comme une pièce de cinq francs, et transformée partiellement en une ulcération serpigineuse ; sur ceux d'un ulcère intéressant le dos du nez dans presque toute son étendue, et du fond duquel on préleva à la curette tranchante le matériel d'examen ; sur ceux, enfin, d'une gomme ulcérée de la région sternale, prélevés, eux aussi, aux dépens du fond de la lésion.

Parmi les manifestations tertiaires au niveau desquelles le tréponème a pu être mis en évidence, il nous faut rappeler ici le cas d'*aortite* de Reuter (491) auquel il a déjà été fait allusion plus haut. Quant au liquide *céphalo-rachidien*, pas plus à cette période qu'aux précédentes, il n'a donné lieu à des examens positifs [Gordon ; Widal et Ravaut ; Buschke et Fischer (98) ; Rosenberger].

On pourrait ajouter qu'il en fut encore de même au cours de la *parasyphilis* (Gordon, Marinesco et Minca). En cette occurrence, d'ailleurs, chaque fois que les

centres nerveux eux-mêmes furent examinés, les résultats enregistrés furent également négatifs. Ainsi c'est en vain que l'existence du tréponème fut recherchée par Queyrat et Feuillié sur trois cerveaux de paralytiques généraux et deux cent quatre-vingts coupes; par Sicard, dans un cas de tabès, au niveau de la lésion primitive de Nageotte, c'est-à-dire des culs-de-sacs sous-arachnoïdo-ganglionnaires de la moelle lombaire; par Marinesco et Minea, dans les cordons, les racines postérieures et les ganglions rachidiens de cinq cas de tabès et l'écorce cérébrale de sept paralytiques généraux. A ces constatations négatives, il est intéressant d'opposer le fait, en apparence contradictoire — mis en évidence par Ehrmann et confirmé par Hoffmann (255) — de la pénétration des tréponèmes dans les filets nerveux du chancre.

d. — *Syphilis humaine héréditaire.*

Sous sa forme héréditaire, la syphilis a fourni à l'histoire du tréponème, surtout depuis l'application de la méthode des coupes, une riche moisson de faits positifs. Le parasite y a d'ailleurs été constaté, non seulement avec une extrême fréquence, mais encore en quantité souvent énorme, si bien qu'il n'est pas rare d'observer des préparations à l'argent qui en contiennent plusieurs centaines d'exemplaires par champ visuel. Enfin, c'est dans l'hérédo-syphilis que le tréponème atteint son plus haut degré de généralisation; l'organisme en est littéralement infesté, et il n'est guère d'organes, nous allons le voir, où il n'ait été décelé. En résumé, fréquence des constatations positives, abon-

dance des tréponèmes, généralisation (n'excluant pas d'ailleurs une inégale répartition quantitative), tels sont les principaux caractères qui ressortent, à l'heure actuelle, de l'étude de nombreux cas de syphilis héréditaire, quand on se place au point de vue de l'existence pure et simple, dans cette affection, du microorganisme qui nous intéresse.

Comme nous reviendrons plus loin sur les localisations anatomo-pathologiques précises de *Tr. pallidum*, nous ne ferons qu'énumérer ici les lésions et organes où sa présence a été notée.

Assez fréquemment rencontré dans le *placenta*, le tréponème n'a été signalé au niveau du *cordon* que par Frohwein (183) et Huebschmann (266); dans l'une et l'autre de ces localisations, il n'existe d'ailleurs généralement qu'en faible quantité. Le sang de la veine ombilicale charrie les parasites jusqu'au foie; là, un très grand nombre d'entre eux s'arrêtent, tandis que les autres, emportés sans doute par la circulation fœtale, vont infecter le reste de l'économie et déterminer des lésions cutanéo-muqueuses d'une part, viscérales de l'autre.

L'existence du tréponème dans le *sang* a été mise en évidence chez le fœtus mort [Babes et Panea (13); Buschke et Fischer (99); Levaditi et Sauvage], et chez l'enfant vivant [Buschke et Fischer (96, 99); Jadassohn]. De ce qu'un examen a été négatif pendant la vie, un autre positif après la mort, il ne s'en suit donc pas forcément, comme le veut Levaditi (333), que le tréponème soit apparu « dans le milieu hématique, pendant les dernières phases de l'évolution de la maladie », et l'échec du premier examen ne saurait nullement

prouver que le microorganisme fût réellement absent du torrent circulatoire au moment où il y a été recherché.

En ce qui concerne les *lésions cutanées*, les constatations positives faites au niveau des syphilides papuleuses [Jadassohn; Buschke et Fischer (97); Herxheimer (230); Levaditi (328, 329. 333)] sont de tout point analogues, dans l'hérédo-syphilis, à ce qu'elles sont dans la syphilis acquise secondaire de l'adulte.

Une lésion par contre bien particulière à la forme congénitale est le pemphigus syphilitique du nouveau-né, où le tréponème a été mis en évidence pour la première fois par Levaditi (327) et depuis par un grand nombre d'observateurs. Il existe là non seulement au niveau de la lésion, comme on peut le constater en prélevant par raclage le matériel nécessaire à un frottis, mais encore dans le liquide même de la bulle, où, tant que celle-ci est encore intacte, on le trouve en quelque sorte à l'état de culture pure. Des bulles de pemphigus on peut rapprocher les phlyctènes de vésicatoire, et il est intéressant de signaler que Levaditi et Sauvage, dans un cas où ils avaient appliqué deux petits emplâtres cantharidiens, l'un sur deux larges papules, l'autre sur une surface de peau d'apparence normale. trouvèrent le tréponème dans l'une et l'autre phlyctène. Un résultat analogue a été rapporté par Buschke et Fischer (99).

Les lésions *spécifiques des muqueuses* buccale et pharyngienne ne sont pas très communes dans la syphilis héréditaire. Exception doit être faite toutefois pour celles des lèvres, dont on connaît le danger au point de vue de la contamination, et où le tréponème a pu

être mis en évidence par de Elizalde et Wernicke. Toujours négatifs, par contre, ont été les examens de *sécrétion nasale* [Babes et Panea (13); Plœger (456); Salmon (514)], ce que Thibierge (579) attribue à la présence de microbes pyogènes dans le coryza; cependant Neisser (408) a réussi une inoculation avec le « mucus purulent du nez », et peut-être est-ce bien plutôt parce que les recherches négatives auxquelles nous faisons allusion ont porté simplement sur la sécrétion nasale, ainsi qu'il semble résulter de la lecture des observations, et non sur du véritable coryza spécifique, que le tréponème n'a pu être trouvé. Il a été observé, au contraire, une fois, par Babes et Panea (13), dans la sécrétion conjonctivale.

Si nous passons maintenant à des lésions ou des tissus moins superficiels, nous voyons que l'*œdème sous-cutané* a été examiné, sans succès, par Babes et Panea (13). Plus heureuses ont été les recherches entreprises sur les *ganglions lymphatiques*, où le tréponème a pu être mis en évidence, non seulement quand il s'agissait de ganglions superficiels, inguinaux, par exemple [Babes et Panea (13); Hoffmann (245); Schaudinn (522); Radaeli (478)], mais encore de ganglions profonds, mésentériques [Feuillié (165); Siebert (548)].

Les différents *viscères* ont fait presque tous l'objet de constatations positives; mais trois d'entre eux doivent être tirés hors de pair, parce que le tréponème y a été rencontré avec une fréquence et en nombre tout particulièrement considérables. Ce sont le foie, les capsules surrénales et les poumons.

Le *foie* semble être redevable de sa grande richesse

en parasites à ce fait qu'il est le premier organe traversé par le sang placentaire; il arrêterait ainsi, au passage, une grande partie des tréponèmes apportés au fœtus par le sang de la veine ombilicale [Buschke et Fischer (98); Levaditi, etc.]. Quoi qu'il en soit, la fréquence des constatations positives y est voisine de la constance, et l'on peut difficilement se faire une idée du nombre énorme de tréponèmes que l'on observe dans certains cas. Ceux-ci n'existent pas seulement d'ailleurs dans le parenchyme hépatique proprement dit, mais encore dans l'épithélium des *canaux biliaires* [Buschke et Fischer (97); Gierke (202)], dans la *bile* [Flexner (174); Buschke et Fischer (99)], et jusque dans l'*exsudat de périhépatite*, développé au voisinage d'un foyer gommeux, et le *liquide d'ascite hémorragique* [Bosc (76)].

La prédilection, assez inattendue, de ces microorganismes pour les *capsules surrénales* n'est pas un des faits les moins intéressants qu'ait révélé l'examen des organes; peut-être y a-t-il un rapport entre cette détermination spéciale et la teinte bistrée des hérédo-syphilitiques [Balzer (18 *bis*)].

Au niveau des *poumons*, le tréponème a été trouvé en quantités souvent considérables, particulièrement dans les foyers de pneumonie blanche; il existe également dans l'épithélium des *bronches*, et même à l'état libre dans leur contenu, ce qui fait penser à l'infectiosité possible de l'expectoration [Levaditi (333)].

A côté de ces trois organes, foie, capsules surrénales et poumons, il convient de faire une place spéciale à la *rate*. Comme eux, elle a été très souvent examinée, et souvent aussi avec un résultat positif; mais, contraire-

ment à eux, elle ne contient d'habitude qu'un nombre relativement peu considérable de tréponèmes, fait d'autant plus remarquable que son hypertrophie est un des bons signes de la syphilis héréditaire. Peut-être exerce-t-elle sur le parasite une action destructive [Radaeli (478, 480); Entz (155)]?

Les organes dont il nous reste à parler ont été examinés beaucoup moins souvent que les précédents, ce qui n'empêche nullement les tréponèmes d'y avoir été parfois constatés en très grand nombre, mais ne permet pas de se faire une idée suffisamment précise de la fréquence avec laquelle ils y existent.

Dans un premier groupe nous rangerons un certain nombre d'organes de structure glandulaire, qu'ils aient une fonction excrétrice comme le rein, ou qu'ils élaborent une sécrétion externe comme le pancréas, interne comme le corps thyroïde et le thymus, ou figurée comme le testicule. Le *rein* est, parmi eux, celui qui a été le plus souvent examiné, et cela avec des résultats positifs d'une fréquence seulement moyenne; une fois le tréponème a pu être décelé par Buschke et Fischer (99) dans l'urine prélevée à l'intérieur de la vessie — en apparence non spécifiquement altérée — du cadavre d'un enfant hérédo-syphilitique de six semaines. La recherche du microorganisme présentait un intérêt particulier au niveau du *pancréas*, en raison des travaux récents qui ont montré la fréquence des lésions de cet organe dans la syphilis héréditaire. En fait, toutes les observations de ce genre, que nous avons pu recueillir, sont positives [Gierke (202); Frohwein (183); Huebschmann (266); Entz et Feldmann, Entz, Löwy], et plusieurs d'entre elles insistent sur la grande quantité de tré-

ponèmes constatée. Le *corps thyroïde* a été examiné dans deux cas et toujours avec succès, une fois par Feuillié (165), une autre fois par Huebschmann (266). Dans l'observation de ce dernier auteur, il existait des lésions de thyroïdite en voie de développement, et le nombre des tréponèmes, par place, était énorme. L'examen du *thymus* a donné des résultats positifs à Feuillié (165), Levaditi (333), Frohwein (183), Archer e Silva et Löwy; celui du *testicule*, à Feuillié (165), Parodi, Löwy.

Le tréponème enfin a encore été trouvé en certaines localisations du tube digestif, de l'appareil circulatoire, du système nerveux et du squelette. Il a été observé dans la paroi de l'*estomac* par Versé, dans celle de l'intestin par Versé, Entz (155), Frohwein (183), Simmonds, et par ce dernier jusque dans le *méconium*. Au niveau de l'appareil circulatoire il a été vu, pour la première fois, dans le myocarde par Buschke et Fischer (99), en concomitance avec une myocardite interstitielle très accentuée; deux autres fois par Entz (155), sans qu'il existât d'altérations histologiques; d'autre part, Frohwein a constaté son existence dans la paroi de l'*aorte;* enfin, il est intéressant de signaler ici que, dans un cas de *syphilis hémorrhagique du nouveau-né*, rapporté par Rille et Vockerodt, la recherche du tréponème pratiquée pendant la vie sur le sang et les papules cutanées, après la mort sur la plupart des organes internes, fût complètement négative; il ne s'agissait toutefois que de frottis. Les résultats donnés par l'examen du *système nerveux* ont été presque nuls; il faut d'ailleurs reconnaître que la méthode à l'argent convient assez mal dans ce cas : fibrilles nerveuses et

tréponèmes s'imprègnent de la même manière et présentent souvent aussi une réelle ressemblance morphologique, de sorte que le diagnostic peut présenter des difficultés vraiment très grandes [Buschke et Fischer (98); Ravaut et Ponselle]. Toujours est-il que seuls, jusqu'ici, Ravaut et Ponselle ont obtenu un résultat positif; encore n'ont-ils trouvé le tréponème ni dans le tissu cérébro-médullaire, ni dans ses émanations (racines et nerfs), mais seulement dans les vaisseaux, leurs parois, et surtout les exsudats péri-vasculaires. Babes et Panea (13) ont découvert, dans un cas, après de longues recherches, un tréponème dans le liquide *céphalo-rachidien*, et, dans un autre cas, Schridde put en déceler deux; il s'agissait chaque fois d'un prélèvement *post mortem*, ce qui ôte quelque valeur à ces constatations, d'autant que, dans le cas de Schridde, il existait de nombreux cocci et bâtonnets.

Le *squelette*, enfin, a fait l'objet de recherches que rendent particulièrement intéressantes l'existence des déterminations osseuses de la syphilis héréditaire. Frohwein (183) a trouvé le tréponème dans le cartilage; dans un cas d'ostéochondrite. Buschke et Fischer (99) l'ont observé au niveau des surfaces cartilagineuses adjacentes à la cavité médullaire, mais non dans le cartilage lui-même; dans trois cas de la même affection, Bertarelli (47) a reconnu son existence dans le *périoste* et dans la *moelle osseuse*, surtout près de la région épiphysaire, ce qui correspond bien à la description des auteurs précédents.

e. — *Syphilis expérimentale.*

L'expérimentation sur les singes a pleinement confirmé les données de l'observation clinique, en ce qui concerne l'existence de *Tr. pallidum* dans les lésions de la syphilis. Il a été trouvé là avec une fréquence comparable à celle que l'on a notée chez l'homme. Sa constatation, dans le chancre d'inoculation, faite pour la première fois par Metchnikoff et Roux (382), a été répétée depuis par un grand nombre d'expérimentateurs; ses caractères morphologiques sont identiques chez le singe et chez l'homme. Le tréponème a encore été observé dans les ganglions lymphatiques [Levaditi et Manouélian (338)] et dans les accidents secondaires cutanés et muqueux [Baermann (*in* Neisser, Baermann et Halberstädter), Metchnikoff et Roux (383 *bis*)]; il n'a pu être décelé dans les organes internes de huit singes, avec lesquels Neisser, Baermann et Halberstädter ont pu réussir pourtant des inoculations positives.

La présence du tréponème semble être indépendante de la nature du produit syphilitique employé pour l'inoculation : le plus souvent, dans les cas positifs, on s'était servi de fragments de chancres, de papules, de ganglions, quelquefois de sang [Hoffmann (252 *bis*)].

Il est indifférent aussi que le virus utilisé soit de provenance humaine ou simienne. Lorsque l'on fait des passages d'animal à animal, le tréponème peut être suivi dans tous les termes d'une série; il a pu être retrouvé ainsi, jusqu'au troisième passage, par Thibierge, Ravaut et Lesourd; jusqu'aux derniers termes d'une série de douze, par Finger et Landsteiner (310).

Jusqu'ici nous n'avons parlé que de la syphilis du singe. Or Bertarelli est parvenu, récemment, à inoculer le lapin par injection dans la chambre antérieure de l'œil d'une goutte de bouillie chancreuse, émulsionnée dans de l'eau salée physiologique; il vit alors se développer, sur la cornée de l'animal, une lésion rappelant histologiquement la syphilis, et dans laquelle il trouva le tréponème en quantité énorme. L'expérience a depuis lors été répétée par Hoffmann (255), qui, sans obtenir une lésion aussi intense, trouva du moins des tréponèmes, à côté d'une petite infiltration grise de la cornée d'un lapin.

I. — *Considérations générales sur la fréquence des constatations positives du tréponème dans les lésions syphilitiques.*

Dans la longue revue générale à laquelle nous venons de nous livrer, nous avons eu pour but de déterminer uniquement dans quelles lésions syphilitiques le tréponème avait été trouvé, et si, de temps à autre, nous avons opposé les examens négatifs aux constatations positives, du moins n'avons-nous pas fait jusqu'ici de la fréquence de ces derniers une étude systématique. C'est cette question que nous allons maintenant aborder.

A première vue, il semblerait que le meilleur moyen de se faire une opinion sur ce sujet serait de rassembler les résultats du plus grand nombre possible d'auteurs, de les réunir dans une statistique générale détaillée, et de conclure d'après les chiffres et les pourcentages obtenus; ainsi ont fait Petzold, Mulzer (403), Shennan

(543). A notre avis, une telle manière de procéder est absolument défectueuse, et l'on ne saurait tabler en rien sur des résultats de ce genre. C'est qu'il existe peu de microorganismes dont la constatation, dans un produit morbide où ce microorganisme existe en fait, dépende d'aussi nombreux facteurs que celle du tréponème. La seule statistique exacte serait celle assez détaillée pour déterminer, à propos de chaque examen négatif, si chacune de ces conditions de réussite, se trouvait ou non remplie; ainsi pourrait-on faire le départ entre les insuccès dus à l'absence réelle du tréponème et ceux qui ne sont attribuables qu'à des circonstances contingentes. Mais une telle conception est une pure utopie, et c'est ce que nous allons montrer en passant en revue les principales causes susceptibles de conduire à un échec, en dépit de la présence réelle du microorganisme dans la lésion examinée.

L'une des principales causes d'insuccès, sur laquelle nous avons à plusieurs reprises insisté, et que nous ne craignons pas, tellement elle est importante, de reprendre une fois de plus, est un *prélèvement incorrect*. Dans les premiers temps qui suivirent la découverte de Schaudinn, on employa souvent les préparations par impression ou décalque (*Klatschpräparate*), c'est-à-dire les préparations obtenues en appuyant simplement une lamelle sur une surface érosive ou ulcérée. Dans ces conditions, les échecs furent nombreux. Qui s'en étonnerait aujourd'hui, sachant que le tréponème n'existe qu'en petit nombre, souvent pas du tout, dans l'exsudat de surface, et qu'en raison de sa prédilection pour la profondeur des tissus, il convient de n'aller le chercher par raclage de la lésion qu'après

avoir soigneusement détergé celle-ci de l'exsudat qui la recouvre ? Et n'est-on pas fondé à dire que les faits négatifs dus à l'inobservation de cette règle ne doivent pas continuer à charger plus longtemps les statistiques?

Mais à côté de cette cause d'insuccès, qu'il incombe à l'observateur d'éviter, il en est d'autres qu'il est bien obligé de subir, parce qu'elles dépendent de la lésion elle-même. L'extrême variabilité du *nombre des tréponèmes* est l'une d'entre elles, et l'importance de ce facteur peut déjà être mise en relief si l'on compare, en se plaçant à ce point de vue, les *provenances diverses* des produits examinés. Prenons, par exemple, le sang; il ne contient le tréponème qu'en petite quantité, et la fréquence des examens positifs auxquels il a donné lieu est incomparablement plus faible que celle qui ressort des observations de chancre ou de papules. Prenons encore la macule roséolique, élément éruptif d'ordre essentiellement congestif, avec infiltration réduite au minimum ; elle ne contient, pour cette raison, qu'un nombre relativement très restreint de tréponèmes. Or, là encore, nous notons de nombreuses recherches suivies d'insuccès. Dernier exemple : les lésions tertiaires, et en particulier la gomme, contiennent le tréponème à un état de dissémination voisin de ce que l'on observe, dans le lupus tuberculeux, pour le bacille de Koch ; aussi n'est-ce encore aujourd'hui que par quelques unités que l'on compte, dans ce domaine, les constatations heureuses. En face de ces cas, considérons maintenant le chancre, la papule, les lésions de l'hérédo-syphilis : le tréponème y pullule et la fréquence des résultats positifs y approche de l'absolue constance.

Cette inégalité dans les résultats obtenus ne se manifeste pas seulement quand on compare entre elles des lésions de nature différente, mais encore des éléments *de type anatomique semblable*, deux papules lenticulaires à épiderme intact, par exemple, prélevées sur le même individu, en même temps, de la même manière, examinées avec une même technique, et dont l'une pourra donner un résultat négatif, tandis que l'autre en donnera un positif [Jadassohn ; Oppenheim (433) ; Thibierge (579)]. Les raisons pour lesquelles il en est ainsi sont d'ailleurs les mêmes qui font que, de plusieurs frottis prélevés simultanément et avec une même technique, aux dépens d'une *seule et unique lésion*, les uns ne présentent pas de tréponèmes, alors que les autres en font voir une quantité parfois considérable. Ceci tient essentiellement à un fait aujourd'hui bien établi, l'*inégale répartition* du tréponème dans les lésions, fait que la méthode des frottis n'avait permis que de soupçonner, et dont celle des coupes a donné depuis, à maintes reprises, une claire démonstration. Citons-en quelques exemples, à propos des principaux types de lésions syphilitiques. Mucha et Scherber (397), Blaschko (60), ont insisté sur la manière rien moins qu'uniforme dont étaient répartis les tréponèmes dans les coupes de chancre, où leur distribution semble plus ou moins commandée par celle des vaisseaux. Levaditi et Manouélian (336) ont fait des constatations analogues sur l'accident primitif du singe, et dans deux cas, en particulier, ont vu les tréponèmes localisés dans un endroit bien déterminé, ce qui explique, disent-ils, pourquoi, quand on fait plusieurs coupes ou plusieurs frottis d'un même chancre, cer-

taines coupes ou certains frottis présentent seuls des tréponèmes, tandis que, sur les autres, l'examen est négatif. C'est une raison toute semblable qui rend compte de la variabilité des résultats obtenus par l'étude des frottis de ganglions lymphatiques ou de suc ganglionnaire [Neisser, Baermann et Halberstädter, Hoffmann et Beer]. Même chose encore pour les papules : Ehrmann (149) fait des coupes en série de l'un de ces éléments et constate que les tréponèmes sont répartis en deux foyers : un plus grand, central ; un plus petit, excentrique. S'agit-il d'une gomme ? Ce sont au contraire les parties centrales qui sont dépourvues de parasites, tandis qu'on en pourra rencontrer à la périphérie un nombre variable d'exemplaires [Schaudinn (522); Entz (155)]. Il n'est pas enfin jusque dans les lésions diffuses de la syphilis héréditaire où l'on ne constate, qu'innombrables en certaines régions d'un parenchyme, les tréponèmes sont, dans d'autres, beaucoup plus clairsemés [Entz (155)].

Les constatations faites au niveau d'une même lésion peuvent encore varier *a fortiori* quand, au lieu d'envisager des frottis faits simultanément, on considère des préparations faites à *un ou plusieurs jours d'intervalle*. Il arrive très bien, dans ce cas, que l'examen du premier prélèvement soit positif, celui du second, fait le lendemain, par exemple, négatif. L'explication peut être évidemment la même que dans le cas précédent, c'est-à-dire qu'il peut très bien se faire qu'on soit tombé, la première fois, sur un foyer de parasites et la seconde fois sur un point qui en soit totalement dépourvu.

Peut-être aussi, comme le suppose Hoffmann (255), le raclage à la curette tranchante peut-il amener l'obli-

tération partielle des lymphatiques par un caillot, et ce n'est alors que quelques jours plus tard que l'on trouve de nouveau quelque chose. Enfin, si les observations de Herxheimer et Opificius sont confirmées, peut-être faudrait-il admettre aussi que les tréponèmes, à l'exemple de certains protozoaires pathogènes, se multiplient davantage ou tout au moins acquièrent une mobilité plus grande *à certaines heures qu'à d'autres*. Ces observateurs, en effet, ont, toutes les deux heures, une fois pendant 48 heures, l'autre fois pendant 24, prélevé des frottis, au niveau de grosses papules ulcérées du front et des organes génitaux dans le premier cas, aux dépens d'un chancre de la verge dans le second cas, et les ont examinés au Giemsa. Dans toutes les préparations se trouvaient des tréponèmes; mais, tandis qu'ils étaient très peu nombreux pendant le jour, ils l'étaient au contraire beaucoup plus pendant la nuit. Il y avait un maximum régulier à 2 et à 4 heures de la nuit, un minimum à 10 heures du matin.

Parmi les autres facteurs susceptibles d'influer sur la constatation du tréponème, le *traitement* semble devoir, dans certaines conditions tout au moins, avoir un rôle très efficace. Nous-même avons publié, à ce sujet, quelques observations absolument probantes. Il faut reconnaître cependant que si l'on recherche, à travers la littérature du tréponème, tous les faits qui se rapportent à cette question, on se heurte aux contradictions les moins explicables. Nous ne faisons d'ailleurs que signaler ici ce point; il est assez important, en effet, pour que nous y revenions tout à l'heure avec plus de détails.

Enfin, de même que nous signalons plus haut des causes d'erreur possibles dans la technique du prélèvement, il nous en faut citer d'autres encore, dans celle de la préparation : une durée insuffisante de la coloration, un examen trop rapide et non systématique d'un nombre de lamelles souvent insuffisant. N'oublions pas d'ailleurs qu'un frottis, même s'il est réalisé, coloré et examiné suivant toutes les règles de la technique, peut ne pas révéler l'existence du tréponème, alors que celui-ci existe dans la lésion. Nous savons en effet que là où un frottis montre quelques exemplaires, une coupe imprégnée à l'argent en met souvent quelques centaines en évidence; il se peut donc fort bien que là où un frottis n'en décèle aucun, il y en ait encore beaucoup.

Que conclure de tous ces faits au point de vue, qui seul nous intéresse ici, de la fréquence du tréponème dans les lésions syphilitiques ? C'est que non seulement l'on n'est pas en droit de conclure d'un ou même de plusieurs examens négatifs à l'inexistence des tréponèmes dans une lésion, mais encore qu'étant donnés tous les obstacles qui tendent à s'opposer à leur constatation, il faut admettre que leur fréquence et leur nombre sont réellement bien grands, pour qu'une telle quantité de résultats positifs ait pu être publiée depuis dix-huit mois qu'on connaît leur existence !

En fait, nombre d'auteurs ont signalé que plus ils acquéraient d'habitude et perfectionnaient leur technique, plus fréquentes se faisaient leurs constatations positives; d'aucuns même finissaient par trouver le tréponème dans tous ou presque tous les cas de syphilis primaire et secondaire [Bayet (32); Bettmann

(54); Herxheimer et Hübner, Herxheimer et Opificius, Schaudinn (522); Lipschütz (350); Wechselmann et Lœwenthal (603)[1], etc.]. Entz (155) écrivait encore récemment que si tous les chancres pouvaient être examinés sur coupes en série, ils donneraient probablement tous des résultats positifs, et Schaudinn lui-même [*in* Neisser (408)], parlant de la lésion la plus pauvre en tréponèmes, la gomme, disait que les recherches étaient certes longues, qu'il était besoin d'examiner de nombreuses coupes avant d'arriver à un résultat, mais qu'en somme tout se résumait là en une « question de patience » pour réussir ou non.

En résumé, on peut dire que de toutes les observations aujourd'hui accumulées ressort cette impression qu'il n'est aucun fait négatif, même de lésion tertiaire, qui puisse être attribué à l'absence réelle du tréponème ; que, mieux encore, si nos moyens d'investigations étaient plus perfectionnés, ou si simplement il était possible d'examiner sur coupes en série toutes les lésions ayant donné, par les autres procédés, des résultats négatifs, ceux-ci s'évanouiraient un à un, et l'on arriverait ainsi à prouver la réalité de ce fait que, scientifiquement parlant, l'on ne saurait dès aujourd'hui affirmer : nous voulons dire *la présence constante de Tr. pallidum dans toutes les lésions de la syphilis.*

B. — Recherches de contrôle.

La constance du tréponème dans les lésions syphilitiques ne permet pas, à elle seule, de conclure à la valeur diagnostique de ce microorganisme ; pour qu'il en soit ainsi, en effet, il faut encore qu'on ne puisse

le rencontrer nulle part ailleurs. De nombreuses recherches ont été faites en vue d'établir s'il remplissait ou non cette deuxième condition. A l'exception de quatre, tous les travaux entrepris ont montré qu'il la remplissait effectivement. Nous allons donc examiner avant tout la valeur des observations sur lesquelles s'appuie l'opinion de cette minorité, qui comprend les noms de Thesing, Kiolemenoglou et von Cube, Scholtz, Heidingsfeld et Markley.

C'est dans le colorant lui-même que Thesing (573) affirmait avoir trouvé des spirochètes, et, à l'appui de son dire, il présentait des frottis, faits uniquement en étendant sur une lamelle une petite quantité de l'ancienne solution aqueuse de Giemsa, et dans lesquelles on voyait effectivement des formes qu'il prétendait ne pouvoir être différenciées de *Tr. pallidum*.

La réponse fut facile, et cette question, qui souleva en son temps des discussions orageuses, est aujourd'hui jugée, oubliée, et n'a plus qu'un intérêt historique. Thesing avait dit que la solution de Giemsa contenait souvent de la dextrine ajoutée dans un but de fraude, et devenait ainsi un excellent milieu de culture pour une foule de microorganismes, dont des spirochètes.

Or Schaudinn (car c'était contre les conclusions de son premier mémoire, publié en collaboration avec Hoffmann, qu'étaient dirigées toutes ces critiques), Schaudinn, disons-nous, s'était toujours servi de solutions préparées extemporanément au fur et à mesure des besoins, par dissolution dans l'eau distillée du colorant sec. Comment expliquer, d'ailleurs, si le parasite provenait de la solution colorante, qu'on le trouvât en nombre remarquablement grand dans les produits

syphilitiques et non ailleurs? N'est-il pas facile aussi, pour quiconque a l'habitude du microbe, de voir si une formation aussi grande qu'une spirochète se trouve dans ou sur la préparation? Et Hoffmann de montrer un frottis où une spirochète se trouvait entre un globule rouge et la lamelle sur laquelle ce frottis avait été fait, ce qui excluait l'idée d'un apport par le colorant. Si, d'ailleurs, au lieu de se servir de l'ancien Giemsa on employait le nouveau, qui contient une forte proportion de glycérine concentrée et d'alcool méthylique absolu, et ne saurait par conséquent renfermer de germes saprophytes, on n'en continuait pas moins à trouver le tréponème dans les lésions syphilitiques; bien mieux, ce microorganisme était visible à l'état de vie et mobile sur les préparations fraîches, en l'absence de tout colorant. Faut-il ajouter que, d'après Wechselmann et Lœwenthal (603), la spirochète trouvée par Thesing dans le colorant n'avait pas même un soupçon de ressemblance avec *Tr. pallidum*? Il semble d'ailleurs que Thesing lui-même, qui n'admet toujours pas la spécificité étiologique du tréponème, ait renoncé à voir en lui une impureté apportée par le colorant. Il l'aurait trouvé, par contre, une fois dans le smegma [Thesing (574)]. Ce cas emporte aussi peu la conviction que celui que nous venons de discuter — plus longuement peut-être qu'il n'était besoin.

Le travail le plus important, parmi ceux qui font mention de l'existence de *Tr. pallidum* en dehors de la syphilis, est celui de Kiolemenoglou et von Cube. Ces auteurs auraient vu le microorganisme dans la balanite simple, dans le pus d'abcès scrofulodermiques, les produits de désagrégation d'un carcinome ulcéré et le suc

de condylomes acuminés. Il se serait agi de tréponèmes absolument typiques, accompagnés dans tous les cas par *Sp. refringens* et par des formes intermédiaires aux deux espèces. Il serait donc actuellement impossible, concluaient-ils, d'éliminer tout à fait l'hypothèse de l'origine saprophytique de *pallidum*, et, en tout cas, les faits signalés prouveraient toujours que nous ne sommes pas en mesure de distinguer avec certitude les unes des autres, les spirochètes existant dans les produits syphilitiques et dans ceux qui ne le sont pas. Ajoutons que les préparations de Kiolemenoglou et von Cube emportèrent aussi la conviction de Jesionek (281), et que Pielicke, tout en disant qu'il ne croyait pas que les spirochètes qui lui avaient été montrées fussent indentiques à *Tr. pallidum*, déclara pourtant s'être vu dans l'impossibilité de les différencier de celui-ci.

Or Kiolemenoglou et von Cube, après publication de leur travail, firent parvenir un bon nombre de leurs préparations à Schaudinn, qui en remit lui-même quelques-unes à Hoffmann. Ces deux observateurs les examinèrent indépendamment l'un de l'autre et publièrent chacun leurs propres constatations. Schaudinn (522) fit d'abord remarquer que, sans doute à cause de la mauvaise qualité du colorant, les préparations étaient si pâles, que, rien que pour ce motif, la différenciation des spirochètes était rendue très difficile. Il n'en trouva d'ailleurs aucune qui fût typique, longue et comptât plus de huit spires. Il refit alors une nouvelle coloration des frottis et constata l'existence de formes toutes spéciales, qui n'étaient ni *Sp. refringens*, ni *Tr. pallidum*, et comprenaient au moins trois ou quatre espèces nouvelles de spirochètes. Quant à Hoffmann,

il constata l'existence de spirochètes de différentes dimensions, comme il en avait déjà été vu dans la balanite, les papillomes, les carcinomes ulcérés, et qu'avec un peu d'habitude on arrive facilement à distinguer de *Tr. pallidum*, par leur coloration bleue, le nombre plus petit et la forme de leurs spires, enfin par leurs extrémités plus mousses. A quelque temps de là, d'ailleurs, Jesionek écrivit à Hoffmann (250) que la signification étiologique de *Tr. pallidum* ne faisait plus de doute pour lui, ce qui semble indiquer qu'il avait abandonné sa première manière de voir. Il n'est pas jusqu'à von Cube (118) lui-même qui, dans une communication postérieure de cinq mois à son premier travail en collaboration avec Kiolemenoglou, ne se montre beaucoup moins affirmatif qu'alors, reconnaît toute l'importance de la constatation constante du tréponème dans la syphilis, et se borne à dire que l'on ne saurait être cependant en droit de le considérer comme l'agent causal de cette affection, « avant qu'on ait pu déterminer, *avec toute certitude*, des moyens tout à fait typiques et précis de le discerner de très nombreuses espèces semblables de spirochètes, que l'on rencontre par ailleurs. »

L'unique observation de Scholtz ne paraît guère plus probante que toutes celles de Kiolemenoglou et von Cube. C'est au niveau de condylomes acuminés que les soi-disant tréponèmes ont été observés ; un traitement de trois semaines par les injections de salicylate de mercure resta sans effet sur les lésions, tandis qu'elles guérirent par l'application locale de résorcine, ce qui confirmerait qu'elles n'étaient pas de nature syphilitique.

Sur une préparation au Giemsa, d'ailleurs défectueusement colorée, qui lui fut envoyée par Scholtz, Hoffmann fit les remarques suivantes : les spirochètes étaient trop épaisses relativement à leur longueur généralement faible, et si une partie d'entre elles ressemblaient au tréponème, du moins, par le nombre et la forme des spires. elles ne correspondaient pas complètement au type de ce dernier; enfin, toutes n'étaient pas de coloration rougeâtre, mais bleue. Ni Hoffmann, ni Schaudinn, à qui la préparation fut montrée, ne considèrent comme prouvé qu'il s'agît de tréponèmes. Ce cas de condylomes à large base d'implantation, ajoute Hoffmann, reste d'ailleurs équivoque, en dépit de l'échec du traitement mercuriel, et, fût-il prouvé qu'il se soit bien agi là de véritables tréponèmes, ce fait unique ne prévaudrait pas, dans une question d'une telle importance, contre les centaines d'observations contraires actuellement acquises. Ajoutons que dans une communication postérieure de deux mois à la première, et relative comme elle à la présence de spirochètes dans la syphilis, Scholtz ne fait pas allusion au cas dont nous venons de parler, et s'il exprime des réserves sur la valeur étiologique du tréponème, c'est uniquement parce qu'il l'a observé surtout dans les lésions ulcérées de la région génitale, et beaucoup moins fréquemment dans les papules intactes du corps, dans la roséole et dans le sang. Enfin Petzold, élève de Scholtz, écrit dans sa thèse que toutes ses recherches de contrôle sur les lésions non syphilitiques ont été négatives; que deux fois seulement, dans un condylome acuminé (sans doute le même que celui de Scholtz ?) et dans un carcinome ulcéré, il a trouvé des

spirochètes qui *ressemblaient à Tr.. pallidum*, mais n'étaient pas absolument typiques.

Les constatations de tréponèmes, en dehors de la syphilis, rapportées par Heidingsfeld et Markley, semblent n'avoir jusqu'ici attiré l'attention de personne; du moins ne les avons-nous trouvées citées dans aucun travail. Peut-être n'y a-t-il pas lieu d'ailleurs de regretter outre mesure ce silence. Il s'agit de quatre lésions non traitées de la verge, deux condylomes acuminés et deux chancres mous, dans chacune desquelles aurait été trouvé *Tr. pallidum*. Le seul détail intéressant est celui-ci : au commencement de leurs recherches, les auteurs confondaient avec le tréponème « toutes les formations qui présentaient une décevante ressemblance avec lui; plus tard cette crédulité fit place à un scepticisme intense, et sans doute, disent-ils, de nombreux examens faits à cette époque, et considérés comme négatifs, avaient-ils une valeur positive ». En l'absence de tout renseignement précis, peut-être n'est-il pas interdit de rapporter à la phase de grande crédulité les quatre observations qui nous intéressent.

Résumons cette argumentation. Des objections de Thesing, il ne reste rien; les spirochètes de Kiolemenoglou et von Cube n'étaient certainement pas identiques à *Tr. pallidum*, et, d'une manière plus que probable, il en était de même de celles observées par Heidingsfeld et Markley; dans l'observation de Scholtz, les spirochètes présentaient une ressemblance assez réelle avec le tréponème, mais sans en avoir les caractères absolument typiques; d'autre part, il n'est pas très sûr qu'il ne s'agissait pas d'une manifestation spécifique. D'aucun de ces faits ne ressort donc, de quelque

manière que ce soit, l'existence du tréponème en dehors de la syphilis.

Quant aux *recherches de contrôle*, entreprises tant chez l'homme sain que dans une multitude d'affections des plus diverses, elles donnèrent absolument toutes, comme nous l'avons dit, des résultats négatifs. Quelque fastidieuse que puisse être l'énumération des nombreuses circonstances où elles furent réalisées, il est nécessaire tout au moins de citer ici les principales, afin de donner une idée de ce que furent et leur variété et leur multiplicité.

Chez l'individu sain, les recherches portèrent sur la peau, la bouche, le tartre dentaire, l'expectoration, le vagin, le col de l'utérus, le smegma préputial et celui d'entre les orteils; d'autres furent entreprises sur le sang et les ganglions lymphatiques d'individus syphilitiques.

Voici maintenant une liste d'affections cutanées et muqueuses dont l'examen fut encore entièrement négatif : acné, aphtes, ecthyma, eczéma, épithéliome, carcinome, ulcère, sarcome, folliculite, herpès, zona, gale, impétigo, sycosis, lichen plan, psoriasis, lupus, scrofuloderma, séborrhée, molluscum contagiosum, verrue, érythème (sans autre qualificatif), érythème noueux, érythème polymorphe, hyperidrose, pemphigus non syphilitique, éruptions bulleuses cutanées diverses, vésicules suppurées, éruption papuleuse érosive, ulcération de la langue, ulcère de jambe, ulcérations diverses, lésions banales de nouveau-nés issus de syphilitiques (acné, érosions simples).

En dehors des affections cutanéo-muqueuses, continuons à citer : stomatite, angine de Vincent, expecto-

ration de tuberculeux, de cardiaques, de bronchitiques, pus banal, leucoma.

Parmi les affections génitales, énumérons : chancre mou, papillomes vénériens, gonorrhée, balano-posthite érosive circinée, pus phymotique, sérosité d'épididymite, bubon, ulcérations ou érosions non syphilitiques diverses des organes génitaux mâle et femelle, ulcération blennorragique du rectum, flueurs blanches, vaginite muco-purulente.

Enfin furent encore examinées (surtout par Kraus et Prantschoff) une série de lésions ou d'organes de provenance cadavérique : carcinome du cholédoque, broncho-pneumonie, oophorite, inflammation du genou, carie, adénite, ganglion lymphatique, foie, rate, décubitus, papillome cutané, mélano-sarcome, septicémie (sang, foie, rate), foie d'enfant mort d'entérite, organes de fœtus non syphilitiques macérés ou non.

Si l'on considère maintenant que la plupart des lésions que nous venons d'énumérer ont été examinées par plusieurs observateurs, et par chacun d'eux dans un nombre variable de cas, on arrive à une quantité vraiment imposante de recherches de contrôle, toutes absolument négatives. A l'heure actuelle on peut donc dire que, non seulement *Tr. pallidum n'a jamais été vu en dehors de la syphilis*, mais encore qu'il y a fort peu de chances qu'il puisse jamais l'être un jour.

C. — Valeur diagnostique du tréponème.

Nous sommes en mesure maintenant d'apprécier la valeur diagnostique du tréponème. Nous venons de voir qu'on ne le rencontrait jamais en dehors de la syphilis;

que dans celle-ci, au contraire, on l'observait avec une très grande fréquence, qui se transformerait sans doute en une véritable constance, si nos moyens d'investigations étaient plus perfectionnés. La conclusion s'impose, et nous dirons : *La présence du tréponème permet d'affirmer la syphilis;* son *absence* ne permet que de *soupçonner* l'inexistence de cette dernière.

Même ainsi limitée, et en quelque sorte unilatérale, la valeur diagnostique de *Tr. pallidum* est susceptible de rendre les plus grands services. Sa constatation dans les *chancres* jeunes [Hoffmann (246); Mulzer (403)] permet d'en reconnaître de bonne heure la véritable nature, et d'instituer, de manière précoce, le traitement spécifique.

Elle rendra aussi les plus grands services dans le diagnostic de certains chancres extra-génitaux [Glas (203); Hoffmann (249 *bis*)], du chancre mixte [Hoffmann (246, 249); Mulzer (403)], voire même de certains chancres génitaux de diagnostic difficile [Lipschütz (350); Spitzer (559); Heller et Rabinovitsch], ou encore pour la distinction du chancre induré et du chancre mou [Pielicke, Rille et Vockerodt, Roscher (507)] ou de l'herpès [Salmon (515)], du chancre de l'amygdale et de l'angine de Vincent [Glas (204); Malherbe, Nicolas, Favre et André (420)]; nous avons déjà cité, chemin faisant, quelques faits de ce genre, aussi n'insisterons-nous pas. Disons simplement que, dans tous les cas où le tréponème a été constaté, toujours l'apparition des accidents secondaires est venue confirmer le diagnostic [Herxheimer et Opificius, Dreyer, Rosenthal, Roscher (507), etc.].

L'observation du microorganisme dans le *suc gan-*

glionnaire peut être du plus grand secours dans le diagnostic de la syphilis latente, dont elle permet d'affirmer l'existence; nous avons signalé plus haut, à ce sujet, une très intéressante et probante observation de Buschke [*in* Buschke et Fischer (98)]. Certaines *syphilides secondaires* simulent de telle manière diverses affections cutanées, que le diagnostic peut être parfois très délicat. Siebert (548), pour n'en citer qu'un exemple, a rapporté un cas de syphilide lichénoïde simulant de très près un lichen plan, et où la constatation du tréponème lui a permis de reconnaître la spécificité de la lésion.

En matière d'*hérédo-syphilis*, la mise en évidence, dans les organes, du microorganisme de Schaudinn, pourra permettre d'attribuer à sa véritable cause la mort de l'enfant survenue *in utero* (Pinard), ou celle qui l'enlève parfois brusquement, au milieu des apparences d'une pleine santé, dans les premiers temps qui suivent la naissance. C'est elle qui a permis à Siebert (548) de reconnaître la nature syphilitique d'une éruption acnéiforme, chez un enfant, et Balzer (18 *ter*) pense, avec raison, qu'elle est tout indiquée pour différencier les deux variétés de pemphigus syphilitique et streptococcique du nouveau-né.

Il n'est pas jusque dans le domaine de la *syphilis expérimentale*, où la valeur diagnostique du tréponème ne soit susceptible de rendre d'importants services, et dès leur première communication à l'Académie de Médecine, sur la découverte de Schaudinn et Hoffmann, Metchnikoff et Roux (382) déclaraient qu'ils comptaient sur la nouvelle méthode pour différencier les accidents syphilitiques secondaires chez les chimpanzés, qui sont

sujets à des affections cutanées diverses, simulant parfois celles dues à la syphilis.

On voit par ces quelques exemples tout ce qu'on est en droit d'attendre de la constatation du tréponème comme moyen de diagnostic de la syphilis[1]. Par contre, en présence d'un examen négatif, on ne sera en droit, comme nous l'avons montré, de rien affirmer. Tout ce que l'on peut dire, c'est que la signification de cet échec sera d'autant plus probante que les diverses techniques auront été plus minutieusement appliquées, que les recherches auront été plus nombreuses et plus prolongées, et qu'elles auront fait appel non seulement au procédé des frottis, mais encore à celui des coupes en série. En cas d'insuccès par cette dernière méthode, resterait, comme ultime ressource, le recours à l'inoculation.

[1] On peut se demander si l'existence de certaines formes de spirochètes, très voisines morphologiquement de *Tr. pallidum* et souvent difficiles à distinguer de lui, ne constitue pas un fait de nature à affaiblir, en raison d'une confusion possible, la valeur d'une constatation positive (Neisser, Baermann et Halberstädter). Il est certain que diverses formes de spirochètes prêtent à l'erreur : Schaudinn (522) lui-même, nous l'avons vu, le reconnaît, mais est convaincu, cependant, qu'une distinction est possible dans l'immense majorité des cas. Voici un fait de Heller et Rabinovitsch qui semble lui donner raison : pour écarter l'autosuggestion, Heller a remis à Mlle Rabinovitsch les frottis de toutes sortes d'affections génitales, spécifiques ou non, sans aucune donnée anamnestique (112 cas). Coloration au Giemsa. Dans aucun cas Mlle Rabinovitsch ne commit d'erreur de diagnostic.

CHAPITRE IV

LE TRÉPONÈME DANS SES RAPPORTS AVEC L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA SYPHILIS.

La méthode des frottis ne nous a renseigné que sur l'existence du tréponème dans tel ou tel produit morbide ; la méthode des coupes, en précisant sa localisation, va nous permettre de déterminer ses rapports avec l'anatomie pathologique des diverses lésions de la syphilis, et, par voie de déduction, avec les processus histologiques généraux de cette maladie. Nous chercherons ensuite, à l'aide des notions ainsi acquises, à nous faire une idée, si incertaine et incomplète dût-elle être, de ce que sont, dans l'organisme, ses migrations et sa destinée.

A. — Le tréponème dans ses rapports avec l'anatomie pathologique des diverses lésions de la syphilis.

a. — *Localisations du tréponème dans les lésions du stade primaire de la syphilis humaine acquise.*

I. — Pour bien comprendre la manière dont sont répartis les tréponèmes dans le *chancre*, il est nécessaire de rappeler d'abord brièvement les principaux caractères anatomo-pathologiques de ce dernier.

Le noyau scléreux qui donne au chancre son induration caractéristique est formé par un épaississement du *derme*, dans lequel l'analyse histologique permet de reconnaître, comme double lésion fondamentale, une infiltration dense de cellules embryonnaires et une hyperplasie du tissu conjonctif, dont les faisceaux fibrillaires cloisonnent les cellules. Au centre de la lésion, l'infiltration, quoique diffuse, est plus particulièrement accentuée autour des vaisseaux, et plus on se rapproche de la périphérie, c'est-à-dire des tissus sains, plus elle se cantonne autour d'eux. Elle ne se contente pas d'ailleurs de les entourer, elle les comprime et infiltre toutes leurs tuniques, dont les éléments prolifèrent aussi pour leur propre compte, si bien que, pour toutes ces raisons, la lumière centrale se rétrécit graduellement et peut finir par s'oblitérer. L'infiltration cellulaire envahit même les filets nerveux compris dans le noyau inflammatoire (Cornil). Des lésions de l'*épiderme* accompagnent de bonne heure celles du derme ; l'épiderme s'épaissit, tant par la présence d'éléments cellulaires migrateurs que par la prolifération même de ses cellules, et ses prolongements pénètrent profondément entre les papilles du derme ; à la surface libre, la couche cornée et la couche granuleuse tombent, laissant une érosion qui, normalement, ne fait qu'entamer de manière plus ou moins profonde le corps muqueux, mais bien souvent aussi le dépasse et atteint le derme.

Si nous examinons maintenant une coupe de chancre imprégnée à l'argent, et que nous portions d'abord notre attention sur la *périphérie de la lésion dermique*, ce qui nous frappe tout d'abord [Blaschko (60)], c'est que les tréponèmes — comme c'était à prévoir d'après les données anatomo-pathologiques — ne sont pas uniformément répartis dans toute la préparation, mais suivent de très près la distribution des *vaisseaux*. Présents en nombre prodigieux, ils existent non seulement dans le voisinage de ceux-ci, mais encore et surtout dans leurs parois, dont ils occupent toute l'épaisseur

et où ils épousent la direction des éléments tissulaires. Quelques-uns sont nettement situés dans la lumière même du vaisseau [Levaditi et Manouélian (335); Blaschko (60)], où on les voit tantôt libres, tantôt, et plus souvent, tenant à des globules sanguins. Leur nombre est certes infiniment plus faible à l'intérieur des vaisseaux que dans leurs parois, mais le fait de leur existence intra-vasculaire n'en est pas moins de la plus haute importance pour l'évolution du processus morbide. Il peut se faire aussi qu'on observe la lumière d'un vaisseau plus ou moins obstruée par un thrombus pariétal parsemé de tréponèmes, et dont il n'est pas interdit de supposer que des fragments puissent, à l'occasion, se détacher et gagner la circulation générale.

Voici pour les parois et la lumière des vaisseaux. Autour de ces derniers, les tréponèmes sont également en nombre très grand, si grand même, par places, que l'infiltration périvasculaire semble presque s'effacer devant eux. De ces foyers, ils rayonnent dans les tissus voisins en se disséminant graduellement, pour finir, à distance des vaisseaux, par n'être plus qu'en nombre sensiblement plus restreint, voire même, par endroits, par manquer complètement.

Ainsi vont les choses, comme nous l'avons dit, à la périphérie du chancre. Mais au *centre*, profondément au-dessous du milieu de l'érosion, c'est l'ensemble même des tissus, avant tout pourtant les faisceaux de fibres conjonctives, qu'occupent, en nombre considérable, les tréponèmes. Là encore leur distribution est irrégulière, et si, par places, ils n'existent qu'en quantité relativement modérée, ils sont, par ailleurs, en

nombre si prodigieusement grand, que les faisceaux de tissu conjonctif semblent être presque entièrement constitués par eux. Il est intéressant, à ce propos, de remarquer avec quelle fidélité les tréponèmes épousent la direction des fibrilles, droits quand elles sont droites, onduleux quand elles sont onduleuses, sectionnés obliquement ou transversalement, et apparaissant alors sous forme de courts bâtonnets ou de points noirs, quand elles-mêmes ont été intéressées par une section oblique ou transversale. Sans doute ceci tient à ce qu'ils s'accumulent là où ils rencontrent la moindre résistance à leur progression, c'est-à-dire dans les *fentes* du tissu conjonctif, qui sont parallèles aux fibres de ce tissu, et l'origine, comme on sait, des voies lymphatiques.

Aussi doit-on s'attendre à retrouver les tréponèmes dans les voies lymphatiques de plus grandes dimensions, à les retrouver, en d'autres termes, dans les *vaisseaux lymphatiques* du chancre, comme tout à l'heure dans les vaisseaux sanguins, et tel est bien en réalité le cas, ainsi qu'il résulte des observations de Mucha et Scherber (395, 397), Herxheimer et Opificius, Levaditi et Manouélian (335). Il est d'ailleurs intéressant de noter, à ce propos, qu'il existe dans le chancre des lésions d'endo et de péri-lymphangite [Ehrmann (147)], au même titre que d'endo et de péri-artérite.

Les tréponèmes, enfin, ne se contentent pas de présenter les rapports que nous avons indiqués avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques du chancre ; ils en présentent encore de très remarquables avec ses *nerfs* [Erhmann (150); Hoffmann (255)] : ils ne font pas d'ailleurs que d'en suivre la gaine conjonctive, mais

ils pénètrent jusque dans leur intérieur, où ils se logent — et cela sur une grande longueur — entre les fibrilles nerveuses. On conçoit l'importance qu'il sera peut-être possible un jour de reconnaître à une telle localisation, pour la pathogénie de certaines déterminations nerveuses de la syphilis ou de la parasyphilis.

Si nous quittons maintenant les parties profondes du chancre pour nous rapprocher de sa *surface libre*, il nous reste encore à étudier, au centre, la région de l'érosion ou de l'ulcération ; latéralement, la zone papillaire du derme et l'épiderme. *Dans le centre ulcéré* existe une quantité énorme de polynucléaires, diminuant de nombre vers la profondeur, où les remplacent progressivement les mononucléaires qui infiltrent les tissus. Ces polynucléaires de surface répondent à une infection banale, et les tréponèmes en ce point sont rares, disposés alors dans les interstices cellulaires, voire même complètement absents [Burnet et Vincent, Mucha et Scherber (395, 397); Blaschko (60)]. On touche ici du doigt la raison pour laquelle les frottis, faits avec l'exsudat de surface du chancre, sont si souvent négatifs, et pourquoi il convient de n'opérer de prélèvement qu'après détersion soigneuse de la surface érosive, détersion qui met à nu la région infiltrée et véritablement riche en tréponèmes. — Au niveau des *papilles dermiques*, Blaschko (60) n'a observé qu'un nombre relativement faible de tréponèmes, et, dans l'*épiderme* même, n'en a vu que quelques exemplaires épars. C'est au contraire, précisément, à la pointe des papilles dissociées, mais non encore détruites, près de la couche profonde des cellules pigmentaires, que Bur-

net et Vincent ont constaté les amas les plus denses, jusqu'à pouvoir compter, dans le champ d'un objectif à immersion, plus de cent exemplaires, faufilés dans les interstices cellulaires.

Que si maintenant nous voulons résumer en quelques mots toute cette longue description, nous dirons : la distribution du tréponème dans le chancre coïncide, d'une manière générale, avec celle des lésions histologiques. A l'infiltration cellulaire péri et endovasculaire correspond une infiltration parasitaire localisée aux mêmes points, et l'on retrouve de plus ces parasites, en petit nombre, jusque dans la lumière même des vaisseaux. A l'hyperplasie du tissu conjonctif correspond une accumulation énorme de tréponèmes dans les faisceaux de ce tissu ; ils y circulent à l'intérieur des fentes lymphatiques, et se retrouvent, pour cette raison, dans les vaisseaux lymphatiques du chancre. En dehors de cette double voie de propagation, vasculaire sanguine et lymphatique, semble bien en exister une troisième, la voie nerveuse. Enfin, dans les régions superficielles du chancre, les tréponèmes, très nombreux au niveau de la pointe des papilles, sont rares dans l'ulcération, souvent même absents [1].

II. — *Le cordon de lymphangite syphilitique primitive* a été examiné à l'aide du procédé de Levaditi par

[1] Nous avons parlé, au chapitre précédent, des *syphilomes d'auto-inoculation*, obtenus par Queyrat (468) chez des malades porteurs d'un chancre, en leur réinoculant leur lésion au niveau de la paroi abdominale. L'examen histologique des nodules ainsi provoqués a montré l'existence du tréponème, tant à leur surface, au niveau de l'épithélium épidermique, où ils sont éparpillés entre les cellules, que dans leur profondeur, autour et dans la paroi même des vaisseaux, pour l'endothélium desquels leur prédilection apparaît d'une façon très nette.

Ehrmann (148). Cet observateur a pu trouver, deux fois sur quatre, des tréponèmes en partie dégénérés, occupant les végétations émanées de l'intima du vaisseau lymphatique. Il explique que les tréponèmes n'aient pas été trouvés plus souvent dans cette lésion, en disant que, retenus dans le courant lymphatique par le tissu endolymphatique, ils subissent, par là, des manifestations de dégénération, dont sans doute la méthode d'imprégnation, parce qu'elle consiste non en une coloration, mais en un dépôt de petites particules argentiques, ne peut donner qu'une idée approximative.

III. — La localisation du tréponème dans l'*adénite spécifique* n'a guère été étudiée de manière détaillée que par Hoffmann et Beer ; c'est donc la description de ces auteurs que nous allons résumer.

A vrai dire, la malade chez qui le ganglion fut prélevé était infectée déjà depuis six mois et demi. Elle n'avait jamais été traitée, et présentait, au moment de l'examen, des papules suintantes des organes génitaux, des syphilides papuleuses orbiculaires du front et du dos, une roséole annulaire étendue du tronc, des adénopathies multiples et une angine spécifique.

Le ganglion inguinal excisé présentait une capsule épaissie avec infiltration leucocytaire, surtout dans le voisinage des vaisseaux ; le sinus lymphatique périphérique est fortement élargi et bourré de lymphocytes ; dans son territoire, il y a hypertrophie des cellules endothéliales et réticulaires, hyperplasie des trabécules. Particulièrement frappants sont la grandeur et le nombre des centres germinatifs folliculaires et leur richesse en macrophages qui, à côté de quelques érythrocytes, contiennent des lymphocytes et des « tingible Körperchen » de Flemming. La plupart des vaisseaux sanguins, petits et moyens, du ganglion, présentent un épais-

sissement de leur paroi et souvent un rétrécissement de leur lumière, par hypertrophie et hyperplasie de leur endothélium. Les espaces lymphatiques ont aussi leur endothélium hypertrophié et sont remplis, par places, d'une masse homogène albumineuse, parsemée d'un petit nombre de cellules, tandis que, d'habitude, ils renferment une grande quantité de lymphocytes.

En ce qui concerne la situation et le nombre des tréponèmes, disons d'abord, qu'à quelques exemplaires près, situés dans la paroi ou la lumière des vaisseaux sanguins, la capsule et le sinus marginal n'en contiennent pas. Il n'en est pas non plus de distinctement reconnaissables dans les centres germinatifs : il y a bien là, à l'intérieur des macrophages, de petites boules et des grains noir foncé, à côté d'autres seulement brunâtres; mais ce peuvent être très bien des débris nucléaires de cellules phagocytées, et rien ne prouve avec certitude qu'il s'agisse là de tréponèmes en voie d'involution. Entre les lymphocytes de la phériphérie du follicule, on trouve, par places, des tréponèmes d'aspect normal. Mais là où ils sont extraordinairement nombreux, c'est dans la paroi des *vaisseaux* sanguins parcourant le tissu lymphoïde des follicules et trabécules, paroi où on les trouve aussi bien dans l'endothélium hypertrophié et pluristratifié que dans le tissu conjonctif adventice, généralement plus ou moins parallèles au grand axe du vaisseau, quelquefois aussi perpendiculaires. Le *tissu conjonctif trabéculaire*, surtout dans le voisinage du sinus marginal, contient, par places, des tréponèmes extrêmement nombreux, souvent disposés en traînées parallèles, entre les fibrilles. On peut en observer jusque dans la lumière des vaisseaux lymphatiques.

La distribution des tréponèmes à l'intérieur du ganglion est donc très irrégulière, et c'est là, sans doute, ce qui permet d'expliquer l'inconstance des résultats donnés par les frottis de suc ganglionnaire. Les tréponèmes siégeaient, pour le plus grand nombre, dans le cas que nous avons décrit, au niveau de la zone corticale, non loin du sinus marginal, et formaient là souvent, en particulier dans les parois vasculaires et les trabécules, de véritables essaims. D'ailleurs, l'existence d'individus exceptionnellement fins et faiblement colorés permettait de supposer que tous les tréponèmes n'avaient pas été mis en évidence, sans doute parce que beaucoup de nitrate d'argent avait été retenu par les nombreux noyaux de la préparation. Mais, même sans cela, les coupes n'en ont pas moins démontré la grande richesse des ganglions en tréponèmes, fait qui concorde avec les réactions cliniques de ces organes, ainsi qu'avec les données de l'expérimentation à leur égard.

Peut-être enfin n'est-il pas inutile d'attirer l'attention sur ce que quelques-uns des nombreux tréponèmes contenus dans les parois vasculaires sont dirigés normalement à la lumière des vaisseaux et pénètrent, de manière manifeste, dans le torrent circulatoire.

b. — *Localisations du tréponème dans les lésions du stade secondaire de la syphilis humaine acquise.*

I. — La localisation du tréponème dans les macules de la *roséole* a été bien étudiée par Veillon et Girard.

Ces observateurs prélevèrent un petit fragment de peau au niveau d'une tache rosée datant de trois ou quatre jours

au plus, et le traitèrent par la méthode de Levaditi. Les coupes de ce fragment, examinées à un faible grossissement, montrèrent des lésions localisées et très nettes. Les lésions ne s'étendaient que dans une zone répondant à une dizaine de papilles. A ce niveau, dans les papilles et la zone sous-papillaire du derme, les capillaires étaient dilatés, gorgés de sang, et, par places, on trouvait autour d'eux une infiltration commençante de cellules rondes mononucléaires. La couche profonde du derme et de l'épiderme paraissait normale.

A un fort grossissement on peut reconnaître la présence de tréponèmes. On les rencontre dans les capillaires terminaux des papilles et dans quelques vaisseaux sous-papillaires. Bien qu'il n'y ait pas eu d'hémorragie, quelques tréponèmes étaient déjà hors des vaisseaux et se retrouvaient dans les nodules périvasculaires.

La distribution topographique du tréponème dans la macule de roséole montre que celle-ci n'est pas une lésion d'origine simplement toxique; elle est causée par une véritable embolie du parasite, qui, transporté par le sang, vient se fixer dans les capillaires terminaux des papilles, en provoquant à ce niveau des lésions congestives et une infiltration périvasculaire. La présence des tréponèmes hors des vaisseaux, dans les nodules périvasculaires, laisse déjà soupçonner le déterminisme de lésions plus profondes, telle que la papule, à l'étude de laquelle nous arrivons maintenant.

II. — L'étude des rapports du tréponème avec les lésions histologiques des *syphilides papuleuses cutanées* a été entreprise par plusieurs observateurs, parmi lesquels nous citerons Blaschko (60); Ehrmann (149); Hoffmann et Beer; Radaeli (476); Reines et Lipschütz;

Rille (500). Comme type de description, nous prendrons celle d'Ehrmann, quitte à la compléter ensuite par quelques détails empruntés à d'autres auteurs.

L'étude histologique, entreprise par Ehrmann, avait pour but de déterminer si la formation de la croûte dans les papules crustacées était en rapport ou non avec une infection secondaire. Pour résoudre cette question, il chercha une papule où la lésion qu'il voulait étudier fût tout à fait au début, et il fut ainsi amené à exciser de la peau du bas-ventre d'un malade une papule à revêtement épidermique partout conservé, mais présentant, en son centre, une coloration jaune-blanchâtre et un aspect légèrement terne, tous signes d'une dessiccation commençante. Traitement par le Levaditi. Les cellules épidermiques sont de grandeur supérieure à la normale ; les espaces interspinaux, élargis, renferment des polynucléaires, en partie isolés, en partie groupés.

A un premier examen on reconnaît que les amas leucocytaires et les nombreux tréponèmes contenus dans l'*épiderme* forment deux foyers : l'un plus grand, central ; l'autre plus petit, excentrique, présentant des caractères identiques au point de vue des espaces interspinaux et des leucocytes émigrés. C'est dans le grand foyer que les tréponèmes s'avancent le plus haut, les plus élevés d'entre eux n'étant séparés du *stratum granulosum* que par deux couches de cellules. Très nette est d'ailleurs leur inégale répartition dans le corps muqueux de Malpighi, dans les couches inférieures duquel ils sont le plus nombreux, tandis qu'ils diminuent de plus en plus à mesure qu'on se rapproche du *stratum granulosum*.

Dans les parties inférieures et moyennes de l'épiderme, les tréponèmes présentent des rapports parti-

culiers avec les leucocytes, en ce sens qu'ils sont logés et mélangés avec eux dans les espaces interspinaux, élargis par places en forme de véritables espaces cavitaires. D'une manière générale, on peut dire que les leucocytes suivent, dans les espaces interspinaux, les faisceaux formés par les parasites. Seuls les tréponèmes occupant les régions les plus élevées du corps muqueux, et les régions les plus périphériques des deux foyers, ne montrent souvent pas de rapports immédiats avec les leucocytes; mais ceux-ci les suivent alors toujours, à distance d'environ une rangée cellulaire au-dessous d'eux. Jamais on ne put voir de tréponèmes à l'intérieur même des cellules.

Dans la *zone papillaire,* les tréponèmes étaient pour la plupart situés à peu de distance au-dessous de la limite de l'épiderme, dans le tissu conjonctif que parsemaient de nombreux polynucléaires, ainsi que des mononucléaires, mais ceux-ci en nombre remarquablement petit. On voyait là des tréponèmes qu'on peut considérer comme ayant été fixés au moment de leur pénétration dans l'épiderme, une moitié de leur corps dans l'interstice de deux cellules basales, l'autre moitié dans le derme infiltré de leucocytes.

Contrairement au corps muqueux de Malpighi, le *derme* ne contenait qu'une petite quantité de tréponèmes. Par places, cependant, on saisissait des rapports évidents de ceux-ci avec les capillaires sanguins, notamment à la pointe des papilles; quelques-uns, par exemple, étaient situés le long et en dehors de l'endothélium; d'autres, par ailleurs, se trouvaient nettement dans la lumière elle-même, et, dans ces mêmes points, on voyait plusieurs exemplaires se diriger vers

la limite de l'épithélium, et arriver même à ce que l'une de leurs moitiés soit située entre les cellules basales.

En résumé, dans une syphilide papuleuse du bas-ventre, avec épiderme macro et microscopiquement intact et au stade précrustacé, on a trouvé les tréponèmes répartis en deux foyers (nouvel exemple de cette inégale distribution, par laquelle s'expliquent tant de frottis négatifs). Le plus grand nombre des parasites se trouvaient dans l'épiderme, où ils atteignaient presque jusqu'au *stratum granulosum* : ils occupaient les espaces interspinaux du corps muqueux et présentaient des rapports topographiques bien définis avec les amas de leucocytes. La présence de ces derniers apparaît donc comme corrélative de celle des tréponèmes, et nullement d'une infection secondaire, qu'il n'est en rien besoin d'invoquer pour en faire le point de départ de la formation d'une croûte. Quant aux tréponèmes du derme, ils étaient beaucoup moins nombreux que ceux du corps de Malpighi, mais présentaient des rapports intéressants avec les capillaires des papilles. Peut-être la différence considérable entre le nombre des parasites contenus respectivement dans l'épiderme et le derme peut-elle s'expliquer en supposant qu'un nombreux essaim venait justement de passer de celui-ci dans celui-là, peu de temps avant que l'on eût prélevé la papule, et que, par suite, il était resté peu de tréponèmes en arrière. Sans doute n'est-ce là qu'une hypothèse, mais du moins elle est rendue vraisemblable par ce fait que les différentes recherches entreprises sur la localisation du tréponème dans les syphilides papuleuses ont abouti à des résultats tout à fait comparables à ceux

d'Ehrmann, sauf en ce que l'on constate, d'un observateur à l'autre, des différences dans l'évaluation du nombre des tréponèmes contenus respectivement dans les deux places de la peau. C'est ce que nous allons montrer en disant encore quelques mots d'une observation de Blaschko, et d'une autre de Hoffmann et Beer, par où nous verrons que cette répartition quantitative des parasites entre le chorion et le corps muqueux semble bien être facteur du stade de l'émigration dermo-épidermique, dans lequel ils ont été surpris par le prélèvement de la papule.

Sur un *condylome large*, Blaschko (60) a pu saisir, d'une manière encore plus nette qu'Ehrmann, le passage des tréponèmes du derme dans le corps muqueux. Tant de sa description que des figures qu'il donne, il résulte qu'on voyait, dans les vaisseaux papillaires et tout autour d'eux, des tréponèmes nombreux en train d'envahir en masse l'épiderme. Le processus était localisé à la pointe des papilles et à la région voisine. C'est là que se trouvait la porte d'entrée des tréponèmes dans l'épiderme, et c'est à partir de ce point qu'ils se répandaient dans le corps muqueux (où Blaschko, comme tout à l'heure Ehrmann, les a toujours vus situés *entre* les cellules épidermiques). En dehors de cette zone termino-papillaire, le derme ne contenait pas de parasites, pas plus qu'aux points correspondants les couches profondes de l'épiderme. Le passage des tréponèmes du plan profond au plan superficiel de la peau semble donc bien avoir été surpris ici à un stade sensiblement plus précoce que dans le cas précédent. Puisque nous parlons ici de condylome, c'est-à-dire d'une lésion érosive, signalons que, dans toutes les lésions de

ce genre, on peut rencontrer, au voisinage de la surface, des variétés de grosses spirochètes, mais que jamais celles-ci ne dépassent, en profondeur, les couches tout superficielles de l'épiderme [Hoffmann (250)].

L'examen de Hoffmann et Beer a porté sur un fragment périphérique d'une *syphilide orbiculaire* de l'épaule, prélevée chez la même malade que le ganglion lymphatique dont nous avons donné plus haut la description.

Histologiquement, on voyait une infiltration de cellules rondes (pour la plupart des cellules plasmatiques) dans les papilles et les couches supérieures du derme, et s'étendant aussi plus loin dans la profondeur, le long des vaisseaux; au-dessus de la zone infiltrée, l'épiderme était parsemé de nombreux leucocytes et recouvert d'une croûte assez épaisse. Vers le centre, qui était en voie de guérison, l'infiltration, moins prononcée, présentait des cellules fusiformes et étoilées, indice d'une cicatrisation au début.

Les tréponèmes, fort nombreux, étaient situés avant tout dans les couches supérieures du derme, les papilles et les couches inférieures du corps de Malpighi; le plus grand nombre se trouvait au niveau du bourrelet périphérique d'infiltration, là, par conséquent, où le processus s'étendait en direction centrifuge; on rencontrait en ce même endroit plusieurs figures de division, formes en Y, etc.

Si maintenant on compare les trois observations que nous venons de rapporter, au point de vue des différentes phases de l'émigration dermo-épidermique des tréponèmes, il semble bien que celle de Blaschko représente le stade le plus précoce, où les parasites sont encore localisés dans les zones termino-papillaires et les points correspondants de l'épiderme. Celle de Hoff-

mann et Beer correspondrait déjà à un état de choses plus avancé: diffusion plus grande des parasites, et répartition plus étendue dans les couches supérieures du derme et inférieures de l'épiderme. Dans celle d'Ehrmann enfin, le processus apparaît déjà comme beaucoup plus ancien : passage très avancé des tréponèmes du derme dans l'épiderme, extension en hauteur, presque jusqu'au *stratum granulosum*.

Un fait mérite encore de retenir notre attention, c'est le rapport qui semble exister entre la présence des tréponèmes et la *dépigmentation* des cellules épidermiques. Hoffmann et Beer écrivent que, sur toute l'étendue où les tréponèmes ont envahi le réseau de Malpighi, le pigment a disparu de l'épiderme, ce qu'ils considèrent comme une constatation digne de remarque, relativement à l'origine de la *leucodermie*. Ehrmann, dans les mêmes conditions, a observé sinon une disparition, du moins une diminution de pigment dans les cellules épidermiques. Il est intéressant de rapprocher des constatations concordantes de ces auteurs celle, en apparence, tout au moins, opposée de Burnet et Vincent dans le chancre. Ces deux auteurs, on se le rappelle, ont signalé que c'était à la pointe des papilles, *près de la couche profonde des cellules pigmentaires*, que se trouvaient les amas les plus denses de tréponèmes, et ils ajoutent, un peu plus loin, avoir observé à la périphérie du chancre, au niveau de la couche basale de l'épithélium malpighien, « un magnifique développement de cellules pigmentaires. » Et de même que Hoffmann et Beer voyaient dans la dépigmentation d'une syphilide orbiculaire un fait important pour la théorie de la *leucodermie*, Burnet et Vincent voient dans l'hyperpigmentation du

chancre une notion digne d'intérêt pour la théorie de la pigmentation dans les lésions syphilitiques...

III. — Les *syphilides secondaires des muqueuses* semblent, au point de vue qui nous intéresse, avoir, moins que celles de la peau, attiré l'attention des observateurs, et nous ne voyons guère que Bertarelli et Volpino (48 *bis*) qui aient, d'une manière un peu détaillée, étudié la distribution topographique du tréponème dans cet ordre de lésions. Ils l'ont fait au niveau de deux papules muqueuses, l'une de la région péri-anale, l'autre de la grande lèvre; les constatations furent à peu près les mêmes dans les deux cas, et nous prendrons comme type de description celle qu'ils ont donnée de la papule péri-anale.

Sur les coupes, traitées par la méthode d'imprégnation qui leur est personnelle, Bertarelli et Volpino virent des tréponèmes en très grand nombre, particulièrement dans les couches moyennes et profondes du corps de Malpighi, en petit nombre, au contraire, dans les couches superficielles; dans la profondeur, ils s'étendaient jusqu'au chorion et formaient, par endroits, un véritable stroma. Ils présentaient une localisation intéressante dans la couche granuleuse, où on les voyait autour des cellules et dans les cellules. A l'intérieur de ces dernières on apercevait quelquefois aussi des corpuscules de 1 μ à peine de diamètre, plus ou moins noirs, et qui n'étaient pas des précipités, car on ne put les trouver ni dans la peau normale, ni dans les condylomes acuminés traités par l'azotate d'argent.

Enfin, les tréponèmes s'observaient encore autour des vaisseaux et dans leur lumière, ainsi que dans les espaces lymphatiques.

c. — *Localisations du tréponème dans les lésions du stade tertiaire de la syphilis humaine acquise et dans les gommes de l'hérédo-syphilis.*

I. — Une autopsie de Jacquet et Sézary, à laquelle nous avons déjà fait allusion antérieurement, a permis d'étudier la localisation du tréponème dans une lésion viscérale survenue dès la période secondaire, autrement dit dans un accident *tertiaire précoce*. Cette lésion était une *surrénalite* dans laquelle la présence du microorganisme de Schaudinn put être facilement montrée.

Voici, résumée, cette intéressante observation.

Il s'agit d'un homme de soixante-six ans, tuberculeux, chez lequel on constate, le 22 septembre 1905, une éruption de syphilides papuleuses généralisées, en même temps que des signes manifestes d'insuffisance surrénale. Traitement mercuriel par injections, puis par ingestion. Fin novembre, le malade sort avec un état général très amélioré ; quant à l'éruption, elle a laissé des macules fortement pigmentées. Le 14 janvier 1906, le malade rentre dans le service : de nouvelles papules scrotales ont réapparu depuis un mois ; le 15 janvier, hémiplégie droite sans ictus, et mort quelques heures après.

A l'autopsie, hémorragie cérébrale gauche. Tuberculose du sommet droit, en voie de transformation scléreuse et calcaire ; capsules surrénales volumineuses et dures. Ces dernières sont les seuls organes où l'on ait constaté l'existence du tréponème.

Au point de vue histologique, ces capsules présentent une sclérose rayonnant de la coque fibreuse vers la substance médullaire, une infiltration lymphocytique de la capsule fibreuse et d'autres foyers d'infiltration se présentant les uns sous forme de traînées dans l'intervalle des faisceaux cellulaires, les autres sous forme de nodules confluents.

La couche glomérulaire, étouffée par la sclérose, a disparu ; dans la zone fasciculée, les cellules des régions infiltrées apparaissent ratatinées ; la couche réticulée est très hyperpigmentée ; les cellules de la substance médullaire sont rétractées.

Le bacille de Koch a été recherché sur les coupes sans succès.

Par la méthode de Levaditi, le tréponème a été trouvé en grande quantité, non dans la coque fibreuse, où l'on ne put en voir qu'un ou deux, mais dans le parenchyme glandulaire. Immédiatement en dedans de la coque, en effet, c'est-à-dire dans la zone fasciculée (puisque la glomérulaire a disparu), apparaissent de très nombreux parasites. On en voit à l'intérieur des cellules, d'autres en bordure de celles-ci ou dans les traînées de tissu conjonctif dissociant les travées cellulaires, exceptionnellement dans la lumière des capillaires. Des tréponèmes se distinguent dans les foyers d'infiltration lymphocytique ; mais ce n'est pas là qu'ils sont le plus nombreux. D'ailleurs, même dans les régions histologiquement identiques, leur répartition est très inégale. D'une manière générale, c'est dans la zone fasciculée qu'ils ont paru le plus abondants. Dans la zone réticulée, on les retrouvait un peu moins nombreux à l'intérieur ou en bordure des cellules pigmentées et dans le tissu conjonctif. Dans les capillaires dilatés, on n'a vu qu'un seul parasite. Pas de tréponèmes dans la substance médullaire, non plus que dans le tissu lipomateux péricapsulaire.

II. — En deux autres circonstances encore, le tréponème fut trouvé dans les organes de l'adulte, mais en pleine période tertiaire cette fois : dans un cas

d'*aortite spécifique*, par Reuter (491), et dans un autre cas d'*artérite syphilitique cérébrale*, par Benda.

Voici, en quelques mots, l'observation de Reuter[1].

Un ouvrier meurt subitement dans la rue. A l'autopsie, myocardite scléreuse et aortite du type décrit par Heller. Pas d'autre signe pouvant faire soupçonner la syphilis qu'une petite cicatrice du frein du prépuce. Cependant, en raison des caractères macroscopiques de l'aorte, Reuter pense qu'il vaut la peine de rechercher les tréponèmes dans ce vaisseau.

Effectivement, la méthode de Levaditi montra l'existence de ces parasites dans le tissu conjonctif néoformé récent, ne présentant encore aucun processus de régression, ni dégénérescence adipeuse, ni concrétions calcaires, etc. Ils étaient soit cantonnés entre les fibrilles, soit logés à plusieurs dans les espaces lymphatiques.

Quant au cas observé par Benda, il se rapporte à un malade mort à quarante-deux ans, avec des symptômes de syphilis cérébrale, et à l'autopsie duquel on constata un début de ramollissement des deux hémisphères cérébraux, causé par une thrombose des deux carotides à leur entrée dans le crâne. Les altérations des parois artérielles, déjà très accentuées macroscopiquement, consistaient, au point de vue histologique, en une endartérite proliférante des plus caractéristiques,

[1] Jacquet et Sézary, le 23 mars 1906, à la *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, ont dit qu'ils apportaient « la première constatation du tréponème de Schaudinn et Hoffmann dans les viscères de l'adulte ». En réalité, la communication de Reuter à la *Biologische Abteilung des ærztlichen Vereins Hamburg*, est déjà du 16 janvier 1906; mais il est juste de dire qu'elle ne parut dans la *Münchener medizinische Wochenschrift* que le 17 avril suivant.

avec méso et périartérite récentes, se traduisant par une infiltration leucocytaire des deux tuniques externes. Dans la couche extérieure de la tunique artérielle moyenne existait un foyer de tréponèmes amassés en grand nombre et plus ou moins dégénérés. Il n'existait, dans le reste de l'organisme, aucune trace de lésions syphilitiques quelconques, ni de tréponèmes.

III. — Si la recherche du tréponème dans les *gommes* n'a fait jusqu'ici l'objet que d'un petit nombre de constatations positives, sa distribution topographique, à de rares exceptions près, n'y a guère non plus été systématiquement étudiée. Encore presque tous les résultats de quelque intérêt ont-ils été obtenus dans les gommes de l'hérédo-syphilis, qu'il y a donc avantage, pour ce motif, à rapprocher ici de celles de la syphilis acquise.

Parmi ces dernières, en effet, il n'y a guère à citer que cette gomme du foie, étudiée par Schaudinn (527), dont nous avons déjà parlé antérieurement, et dont nous ne savons qu'une chose, c'est qu'à la douzième coupe d'une série, un amas de cinq à six tréponèmes fut trouvé dans sa partie périphérique.

Plus intéressantes sont les recherches faites par Bosc (77, 78) sur les gommes du foie de l'hérédo-syphilis. Dans les nodules de néoformation syphilitique conjonctivo-vasculaire qui marquent le début de ces lésions en quelque sorte « aiguës », les tréponèmes existent disséminés dans les cellules et plus abondants autour du vaisseau central ; cette pullulation périvasculaire de tréponèmes s'accentue rapidement et donne naissance à un gros amas compact qui tue brutalement les cellules, tandis que le vaisseau

s'oblitère, et amène ainsi la dégénérescence progressive et plus ou moins rapide de la masse, du centre à la périphérie, et parallèlement, suivant le même sens de propagation, la dégénérescence, par voie de transformation granuleuse, des parasites.

Ainsi s'explique que, dans les gommes à évolution déjà avancée, les tréponèmes aient complètement disparu du centre caséifié de la masse, tandis qu'ils peuvent être encore retrouvés au niveau des parties périphériques, que la caséification n'a pas encore atteintes; c'est ce qui s'est produit à propos de la gomme étudiée par Schaudinn, à laquelle nous faisions allusion plus haut, et ce que nous allons voir, d'une manière plus précise encore, dans l'observation suivante, rapportée par Entz (155).

Il s'agit d'une gomme hépatique, recueillie à l'autopsie d'un hérédo-syphilitique, mort deux jours après la naissance. Au pourtour de la lésion existe une énorme prolifération du tissu conjonctif, dont les travées — qu'infiltrent par places des foyers leucocytaires — effacent complètement la structure acineuse du foie, qui a ses cellules, cependant, en apparence inaltérées. Plus on se rapproche de la gomme, plus se développe la néoformation connective. Tout le parenchyme finit par être remplacé par un tissu conjonctif épais et partiellement infiltré de leucocytes, qui n'est reconnaissable pourtant que dans une étroite zone annulaire à la périphérie du syphilome, car la plus grande partie de celui-ci est caséifié, et l'on ne peut plus, pour ainsi dire, y reconnaître de structure.

Les tréponèmes existent partout en grande quantité, situés pour la plupart dans le tissu conjonctif néoformé. Plus on se rapproche des parties en apparence saines, plus leur nombre diminue. Dans la partie centrale,

caséifiée, on n'en observe aucun. Sous une autre forme, absence complète dans la région centrale et dégénérée de la gomme, maximum au niveau de sa périphérie, diminution progressive de ce point vers les parties moins atteintes : ainsi peut se schématiser, dans le cas étudié par Entz, la distribution du tréponème ; on voit qu'elle concorde parfaitement avec les idées exprimées par Bosc sur la pathogénie de la gomme.

d. — *Localisations du tréponème dans les lésions de la syphilis humaine héréditaire.*

I. — Les lésions cutanéo-muqueuses de l'hérédo-syphilis étant histologiquement semblables à celles de la syphilis acquise, nous ne nous occuperons ici des rapports du tréponème qu'avec la seule manifestation cutanée qui soit spéciale à la forme héréditaire de la maladie, le *pemphigus syphilitique*. La description que nous allons en donner est celle qui résulte principalement des recherches de Levaditi (333) et d'Entz (155), dont les constatations, identiques sur le fond, se complètent réciproquement sur quelques points de détail.

Les vésicules du pemphigus débutent par la formation de petites cavités en plein épiderme, cavités qui proviennent d'une vacuolisation des cellules épithéliales et de la fonte partielle ou totale de ces cellules. Au voisinage immédiat de ces vésicules, les éléments cornés sont aplatis ; ils desquament et tombent dans la phlyctène, où on les retrouve à l'état de débris, mélangés à des leucocytes mono et polynucléaires plus ou moins dégénérés. Les couches de tissu conjonctif les plus immédiatement sous-jacentes à la vésicule sont un peu lâches et partout infiltrées de leucocytes. Cette infiltration cellulaire se prolonge dans la profondeur, en

accompagnant les fins vaisseaux sanguins et les tubes excréteurs des glandes sudoripares.

Assez nombreux au centre même des papilles, où ils suivent les fibrilles conjonctives et longent les parois vasculaires, les tréponèmes abondent surtout vers leur extrémité épidermique, qui constitue le fond même des phlyctènes et où l'on peut dire qu'ils fourmillent. Leur pénétration dans l'épiderme s'opère le long des espaces légèrement élargis qui séparent les éléments épithéliaux. En pleine cavité vésiculaire, leur nombre est sensiblement inférieur à ce qu'il est au niveau des papilles et de l'épiderme ; ils sont alors soit isolés et libres, soit groupés en amas et comme agglutinés (Levaditi), soit encore phagocytés par des polynucléaires.

Les régions profondes du derme sont pauvres en tréponèmes, et on n'y rencontre guère de parasites — mais alors, parfois, en assez grand nombre — que dans les tubes excréteurs et les pelotons des glandes sudoripares, aussi bien d'ailleurs dans les cellules secrétrices que dans le tissu conjonctif qui accompagne les tubes (Entz). Ajoutons enfin que l'on observe aussi quelques exemplaires dans les vaisseaux sanguins. soit en pleine lumière vasculaire, soit plaqués contre l'endothélium.

En résumé, on voit que la localisation du tréponème dans l'élément de pemphigus rappelle de tout point celle qu'il affecte dans la papule secondaire, et que, dans un cas comme dans l'autre. on assiste en quelque sorte à l'envahissement de l'épiderme de la profondeur vers la surface, des papilles vers les couches juxta-dermiques du corps de Malpighi.

Les tréponèmes existent d'ailleurs dans la peau, non seulement au niveau des vésicules de pemphigus, mais encore, comme l'a montré Doutrelepont (134), en dehors d'elles, plus particulièrement pourtant dans leur voisinage. Ils occupent en grand nombre l'épiderme et le derme, et ainsi s'explique que Levaditi et Sauvage aient pu, chez l'hérédo-syphilitique, trouver des parasites dans la sérosité des phlyctènes de vésicatoire, non seulement quand ce dernier avait été appliqué sur une papule, mais encore sur la peau d'apparence parfaitement saine.

II. — Le tréponème a été observé dans le *placenta maternel* et dans le *placenta fœtal*, plus souvent pourtant, et en plus grand nombre, dans celui-ci que dans celui-là.

Au point de vue anatomo-pathologique, on a rencontré, mais d'une façon irrégulière, de l'œdème ou de l'hypertrophie du tissu muqueux des villosités, s'accompagnant souvent de phénomènes d'artérite, étendus à toutes les tuniques du vaisseau. Mais, en somme, on n'a pas trouvé jusqu'ici dans le placenta de lésions manifestement syphilitiques, si bien que la mise en évidence du tréponème dans cet organe acquiert, de ce fait, une utilité diagnostique d'autant plus grande (Wallich et Levaditi).

Au niveau des villosités choriales (dans le *placenta fœtal*, par conséquent) on s'aperçoit, en comparant les données des divers auteurs, que les parasites ont été vus dans toutes les localisations qu'il était *a priori* possible de leur supposer, depuis l'axe de la villosité jusqu'à sa périphérie. Ainsi ils ont été constatés dans les vaisseaux de la villosité par Ménétrier et Rubens-Duval ; dans les parois de ces vaisseaux par Nattan-

Larrier et Brindeau (406) (qui les ont trouvés dans la tunique moyenne épaissie de deux artérioles en voie d'oblitération), Radaeli (479) (qui les a reconnus dans la paroi épaissie d'un vaisseau veineux), Mucha et Scherber (397) (qui ont vu un unique tréponème dirigé normalement à la lumière du vaisseau). Si nous nous écartons de l'axe de la villosité, nous trouvons les tréponèmes signalés dans le tissu conjonctif de soutien, soit au contact de la paroi des capillaires, soit en plein tissu muqueux (Wallich et Levaditi, Radaeli, Nattan-Larrier et Brindeau). Plus périphériquement encore, les voici entre les cellules de la couche de Langhans, sous le syncitium (Wallich et Levaditi), dans un infarctus périvillositaire (Nattan-Larrier et Brindeau)... Si bien que nous arrivons au *placenta maternel*.

Or là encore, dans ce *placenta maternel*, nous trouvons le tréponème signalé dans tous les points où il était théoriquement possible de le supposer présent ; au milieu de lacs sanguins, où Nattan-Larrier et Brindeau (406) le rencontrent emprisonné dans un fin coagulum ; dans le protoplasme de quelques-unes des grosses cellules superficielles de la caduque [mêmes auteurs (407)], entre ces cellules (Wallich et Levaditi), dans les couches conjonctives qui les avoisinent [Nattan-Larrier et Brindeau (407)].

La localisation particulièrement intéressante du tréponème dans la caduque a fait l'objet des recherches de Nattan-Larrier et Brindeau (407), qui se sont demandé quelles pouvaient être, en cette occurrence, les voies d'apport du parasite. De leurs investigations, il résulte que jusqu'à présent nous ne connaissons

que deux processus d'émigration du tréponème des tissus fœtaux aux tissus maternels :

a) Altération du plasmode de la villosité et passage par l'intermédiaire des infarctus périvillositaires, avec ou sans intervention des leucocytes, processus pathologique.

b). Transmission par les cellules de Langhans proliférées dans la caduque, processus physiologique d'autant plus important que la cellule de Langhans peut pénétrer jusque dans le système vasculaire de la caduque.

III. — La localisation du tréponème dans le *cordon* a été beaucoup moins étudiée que dans le *placenta*, et nous ne voyons guère à citer, dans cet ordre d'idées, que les constatations faites par Wallich et Levaditi, non sur le cordon proprement dit, mais sur de gros vaisseaux appartenant à ses ramifications placentaires, et dans la paroi épaissie desquels ils ont vu les tréponèmes disposés d'une façon concentrique, entre les fibres conjonctives et les fibres musculaires.

IV. — Peu étudiés dans le cordon, où ils sont d'un intérêt un tant soit peu plus restreint, les rapports du tréponème avec les altérations histologiques de la syphilis ont fait l'objet, dans le *foie*, d'un nombre important de recherches.

Les lésions primordiales se réduisent ici, en dernière analyse, comme chaque fois qu'il s'agit de syphilis, à une hyperplasie conjonctive et une infiltration leucocytaire. Mais rien n'est plus variable que l'intensité de ce double processus. Il peut être à peine indiqué et la cellule hépatique ne manifester aucune altération, ou, au contraire, être à un tel point envahissant, qu'il disloque les trabécules

hépatiques et que les cellules glandulaires, dissociées et comprimées, s'atrophient. Que la vitalité d'un certain territoire de la glande, ayant ainsi subi l'évolution fibreuse, vienne à se trouver compromise du fait de l'oblitération — survenue sous l'influence des mêmes causes — de ses vaisseaux nourriciers, les différents tissus, compris dans ce territoire, vont dégénérer : nous reconnaissons là le développement du processus gommeux [Bosc (78)], terme ultime de la désintégration de l'organe sous l'influence du virus syphilitique. Au début des lésions, l'infiltration est essentiellement périvasculaire ; plus tard elle se propage excentriquement de proche en proche et devient à la fois diffuse et irrégulière. L'hyperplasie conjonctive, elle, débute au niveau des espaces portes, et comme, là aussi, se manifeste autour des vaisseaux l'infiltration leucocytaire, on conçoit que, dès l'origine, l'une et l'autre lésions puissent être en ce point, et à partir de ce point, étroitement confondues ; ceci ne veut pas dire pourtant qu'elles prennent une part toujours égale au processus anatomo-pathologique, car il n'est pas rare, au contraire, de voir l'une l'emporter plus ou moins sur l'autre ; c'est ainsi, par exemple, que l'aspect *foie silex* est en rapport avec l'existence de lésions manifestement scléreuses.

Les tréponèmes affectent, dans le foie, des rapports intéressants avec les vaisseaux, les foyers d'infiltration et le tissu conjonctif néoformé, les cellules glandulaires et l'épithélium des conduits biliaires.

Au niveau des *vaisseaux*, ils ont été vus, soit dans la lumière même, soit dans les parois, soit directement en dehors de celles-ci. En ce qui concerne leur situation dans la lumière du vaisseau, elle a été signalée aussi bien dans les veinules portes [Levaditi (333)] que dans les capillaires [Gierke (202)] et dans les veines sus-hépatiques [Levaditi (333)] ; leur présence a été de même constatée dans les parois de ces trois ordres de

vaisseaux [Nicolas et Favre (416); Ménétrier et Rubens-Duval, Gierke, Levaditi], ainsi qu'immédiatement en dehors d'elles (Levaditi).

Cette localisation périvasculaire est une de celles où l'on rencontre le plus souvent les tréponèmes; c'est par là, d'ailleurs, nous l'avons vu, que débute l'infiltration leucocytaire, et l'existence pour ainsi dire constante du parasite au niveau des *régions infiltrées et sclérosées* du parenchyme glandulaire est précisément l'un des traits les plus saillants de ses rapports avec les lésions histologiques de ce dernier. Dans les tractus conjonctifs, en particulier, on voit les tréponèmes disposés entre les fibres et parallèlement à elles, et Levaditi, dans un cas, les a observés dans le liquide d'œdème remplissant les fentes conjonctives des espaces portes; d'une manière générale, il ne semble pas exister un rapport absolument constant entre le nombre des tréponèmes et l'étendue des lésions scléreuses. Ainsi, tandis que dans l'observation de gomme du foie, donnée par Entz, et que nous avons rapportée plus haut, on notait une proportionnalité très nette entre ces deux facteurs, dans d'autres cas, au contraire, on n'observe, malgré une hyperplasie conjonctive souvent considérable, qu'un nombre de tréponèmes relativement restreint [Entz (155, obs. III): Levaditi (333, obs. IV)]. Pareil fait s'observe d'ailleurs également dans les chancres les plus atteints par le processus scléreux, et l'on peut se demander à ce propos, avec Levaditi et Manouélian (336), si l'exagération même de la réaction scléreuse ne serait pas susceptible de jouer un rôle actif dans la destruction du microorganisme de Schaudinn.

Par rapport aux éléments nobles du foie, le tréponème peut être en situation *intercellulaire*, ou, ce qui est beaucoup plus intéressant, *intracellulaire*. La réalité de cette dernière localisation ne saurait plus être mise en doute, et si l'on discute encore pour savoir comment s'effectue la pénétration du microorganisme dans la cellule et de quelle manière ces deux éléments réagissent l'un sur l'autre, le fait brutal de l'existence intracellulaire du tréponème est aujourd'hui bien acquis [Levaditi, Entz, Gierke, Nicolas et Fabre, Feuillié (165)]. Les parasites, au nombre de un ou de plusieurs, sont situés dans le protoplasme même, où ils affectent une direction quelconque; ceux qui sont disposés à la périphérie de la cellule longent parfois avec une certaine régularité le bord de cette dernière. Buschke et Fischer (97) enfin ont signalé le tréponème jusque dans l'épithélium des conduits biliaires.

Si l'on envisage maintenant, d'une manière plus générale, la répartition des parasites dans le foie, on constate qu'elle n'est rien moins qu'uniforme, et que, de deux préparations provenant de régions voisines, l'une pourra contenir un nombre considérable de tréponèmes, et l'autre aucun (Entz). Il en est donc, à ce point de vue, des lésions viscérales comme des lésions cutanées.

V. — Les lésions histologiques des *capsules surrénales*, et les rapports qu'affectent avec elles les tréponèmes, sont très sensiblement analogues, dans l'hérédo-syphilis, à ce que nous les avons vues être dans la syphilis acquise de l'adulte à propos de l'autopsie de Jacquet et Sézary, rapportée plus haut (voy. ch. II).

Les lésions histologiques consistent essentiellement en une hyperplasie conjonctive de la capsule et des cloisons lamelleuses, qui se portent de sa face profonde vers le centre de l'organe, ainsi qu'en une infiltration leucocytaire qui se manifeste surtout sur le trajet des vaisseaux ou des septa connectifs, et forme tantôt des traînées dans l'intervalle des faisceaux cellulaires, tantôt des foyers plus ou moins confluents.

Lorsque les lésions sont au début, tout se borne à un certain degré d'hyperhémie, d'infiltration périvasculaire, et les éléments nobles ne paraissent pas atteints. Plus tard, au contraire, l'hyperplasie scléreuse peut prendre des proportions considérables et retentir fâcheusement sur l'intégrité et la vie même des cellules, qui commencent par se ratatiner, puis présentent de la dégénérescence hyaline de leur protoplasma, une diminution ou une perte d'affinité de leur noyau pour les matières colorantes, et peuvent finir en certains points par disparaître, étouffées du fait de l'extension de ce processus de cirrhose. Ajoutons que les lésions sont souvent inégalement réparties dans les deux zones corticale et médullaire et que c'est généralement, mais non toujours, dans la première qu'elles paraissent être le plus développées.

Les tréponèmes ont été vus dans les *vaisseaux* par Ménétrier et Rubens-Duval, dans les parois des artères, et un peu moins abondamment dans celles des veines centrales par Gierke (202). Ils existent en grand nombre partout où il y a hyperplasie du *tissu conjonctif*, c'est-à-dire dans la capsule, les septa interfasciculaires qui en émanent, les tractus qui tendent à dissocier les travées cellulaires, les stroma de la substance médullaire. Comme toujours, ils ont une direction générale parallèle à celle des fibres du tissu néoformé. Par rapport au parenchyme glandulaire proprement dit, ils sont tantôt *libres*, tantôt et souvent *intracellulaires*.

En ce qui concerne leur répartition générale dans l'organe, on les trouve également dans les deux substances corticale et médullaire, avec une prédilection pourtant pour la première, ce qui est conforme aux données de l'anatomie pathologique. Ils peuvent exister exclusivement dans l'une d'elles, généralement alors la corticale, rarement l'autre [Levaditi (333, obs. IV)].

VI. — Le *poumon*, nous l'avons dit, est, avec la capsule surrénale et le foie, l'un des organes où le tréponème a été le plus souvent et le plus abondamment rencontré. Nous allons voir que, bien qu'il appartienne à un type anatomique sensiblement différent de celui des deux autres, il présente avec eux, au point de vue de la localisation du parasite, les plus grandes analogies.

Les recherches déjà anciennes de Balzer et Grandhomme ont montré que, sous leur forme la plus légère, les lésions de la syphilis pulmonaire du nouveau-né se caractérisaient par de la pneumonie épithéliale avec congestion des vaisseaux, de la stase leucocytique, de petites hémorragies, de l'infiltration embryonnaire des parois bronchiques vasculaires. Telle est la forme *spléno-pneumonique*. A un degré de plus, le tissu pulmonaire est déjà induré du fait d'une sclérose commençante des espaces conjonctifs interstitiels : c'est la forme *broncho-pneumonique*. Enfin, un peu plus accentuée encore, la lésion devient l'*hépatisation blanche*, la *pneumonia alba* de Virchow. Le microscope montre des altérations caractéristiques de pneumonie scléreuse : épaississement fibreux de tout le tissu conjonctif interstitiel péribronchique, périvasculaire, interlobulaire et périalvéolaire, qui est fibroïde ou infiltré de cellules embryonnaires. Les vaisseaux ne sont pas seulement épaissis, mais quelquefois en voie d'oblitération plus ou moins avancée. Autour des vaisseaux on trouve quelquefois les nodules gommeux pri-

mitifs, dans lesquels prédominent tantôt les cellules embryonnaires, tantôt le tissu fibreux ; quelques-uns, parvenus déjà à un stade plus avancé, présentent un centre caséifié. Les parois alvéolaires sont infiltrées par des éléments mononucléaires, cependant que la lumière des alvéoles est remplie par un exsudat riche en cellules : gros macrophages surtout, et parfois aussi quelques polynucléaires et des hématies [Levaditi (333)]. L'épithélium bronchique est souvent plus ou moins desquamé, et dans la lumière des bronches on trouve alors des cellules épithéliales ciliées et, comme dans les alvéoles, des leucocytes (Lévaditi).

Les tréponèmes ont été observés en grande abondance dans toutes les parties du poumon où se manifestent soit de l'*infiltration leucocytaire*, soit de l'*hyperplasie du tissu conjonctif*, c'est-à-dire qu'ils ont été trouvés en nombre particulièrement considérable, autour des bronches et des vaisseaux, le long des capillaires et dans les septa alvéolaires.

Au niveau des *vaisseaux* ils ont été vus, non seulement dans la gaine conjonctive, mais encore dans l'intimité même de la paroi et jusque dans la lumière [Gierke (202); Levaditi (333)]. Nous voulons parler là essentiellement des vaisseaux *sanguins*. Pourtant les tréponèmes ont été observés également par Löwy, dans la paroi des vaisseaux *lymphatiques*, où ils occupaient le plus souvent une direction radiaire, et atteignaient presque jusqu'à l'endothélium, tandis que, dans les espaces lymphatiques mêmes, il n'y en avait généralement pas. Une série de coupes permit pourtant de rencontrer un vaisseau lymphatique dont la lumière, sur une assez grande étendue, était presque complètement obstruée par un thrombus fibrineux, adhérent à un côté de la paroi, et parsemé de tréponèmes, de leuco-

cytes et d'hématies. De là, les parasites se propageaient en grande quantité à travers les cellules endothéliales, dans la paroi vasculaire et le tissu interstitiel voisin.

Ceux des tréponèmes qui sont inclus dans le tissu conjonctif périalvéolaire ne se contentent pas d'approcher aussi près que possible de l'*épithélium pulmonaire*. Ils pénètrent *entre* les cellules épithéliales [Buschke et Fischer (98)], et jusque *dans* ces éléments eux-mêmes, où ils ont été observés par Schaudinn [*in* Hoffmann (250); Radaeli (498); Levaditi et Salmon; Löwy]. Ils peuvent être retrouvés dans le protoplasma des macrophages et des polynucléaires, à l'intérieur desquels ils peuvent apparaître plus ou moins dégénérés [Levaditi (333)].

De même, au niveau des *bronches*, les parasites ne se cantonnent pas dans le tissu conjonctif péribronchique, ils pénètrent *entre* ou *dans* les cellules épithéliales ciliées. Dans ce dernier cas, ils affectent d'abord une direction normale à la lumière [Gierke (202)], puis, arrivés au voisinage de l'extrémité ciliée, s'incurvent pour former un arc dont la concavité correspond à la partie basale de ces cellules (Levaditi). On les retrouve jusque dans la lumière même de la bronche, répandus entre les épithéliums desquamés et les leucocytes (Levaditi, Gierke).

VII. — Les lésions histologiques de la *rate*, chez l'hérédo-syphilitique, telles qu'elles sont décrites par les auteurs qui ont étudié, sur des coupes de cet organe, la localisation du tréponème, ont quelque chose de moins nettement frappé que celles que nous avons relevées jusqu'ici sur les autres viscères du fœtus. Quant à ce qui concerne la distribution topographique.

c'est au niveau des parois vasculaires, comme nous allons le voir, qu'elle présente ses caractères les plus nets.

Les lésions le plus souvent mentionnées sont l'hyperhémie et l'hyperplasie des éléments cellulaires de la pulpe [Gierke (202); Levaditi (333)], exceptionnellement leur hypoplasie [Buschke et Fischer (98)]. Les follicules peuvent être petits et mal délimités (Gierke). La prolifération du tissu conjonctif est beaucoup moins souvent signalée qu'à propos des autres organes; elle peut s'accompagner d'une richesse de ce tissu en éléments mononucléaires plus grande qu'à l'état normal.

Les tréponèmes ont été observés soit dans la lumière des *vaisseaux* (Levaditi), soit dans l'épaisseur de leurs parois [Feuillié (165); Gierke, Levaditi], soit en dehors d'eux, dans la *pulpe*, entre les éléments cellulaires de laquelle ils sont répartis. Levaditi fait remarquer que, dans cette dernière localisation, les parasites sont surtout nombreux dans le voisinage des gros vaisseaux, ce qui indique leur pénétration par la voie sanguine. « On peut se convaincre de cela, ajoute-t-il, lorsqu'on constate que la paroi conjonctive et l'endothélium de certaines artérioles intra-folliculaires sont farcis de spirilles, lesquels deviennent d'autant plus rares que l'on s'écarte du vaisseau. » Pendant la traversée du follicule, d'ailleurs, on voit les tréponèmes disposés non seulement dans la paroi vasculaire, mais encore parmi les éléments folliculaires eux-mêmes [Levaditi (333, pl. I, fig. 6)]. Ajoutons enfin que Ménétrier et Rubens-Duval ont vu les tréponèmes dans les sinus veineux de la pulpe ou accolés à l'endothélium de ces sinus.

Dans les trabécules et, d'une manière plus générale, le *stroma conjonctif* de la rate, les parasites ont été souvent signalés [Buschke et Fischer (98); Feuillié (165); Gierke et Levaditi]; ils suivent, comme toujours, une direction parallèle à celle des fibrilles, mais semblent y être en nombre sensiblement moindre que dans les autres organes que nous avons déjà étudiés.

VIII. — L'existence du tréponème dans l'urine, au cours de la néphrite syphilitique de l'adulte [Dreyer et Tœpel, Hirschberg, Mac Lennan (321)], donne un intérêt tout spécial à la recherche de ce parasite dans le *rein*, et, à défaut jusqu'ici d'autopsies chez l'adulte même, on peut déjà tirer des indications précieuses de celles, assez nombreuses, pratiquées chez le nouveau-né. Au reste, l'urine de l'hérédo-syphilitique elle-même peut renfermer le tréponème, que Buschke et Fischer (99), nous le savons, ont pu déceler dans le contenu vésical, prélevé à l'autopsie d'un enfant de six semaines.

Très variables dans leur intensité sont les lésions révélées par le microscope. Quelquefois elles sont à peu près nulles; ou bien l'on observe simplement un peu d'hyperhémie de la région médullaire, et quelques glomérules mal figurés [Gierke (202)]. A un degré de plus, on trouve signalée une légère néphrite épithéliale corticale avec tuméfaction et desquamation partielle de l'épithélium des tubes contournés [Levaditi (333)]. Dans tout ceci, en somme, il n'y a rien de spécifique. Des lésions présentant beaucoup plus nettement l'empreinte de la syphilis ont été rencontrées par Entz : il y avait alors une infiltration surtout mononucléaire, se condensant par places en petits foyers circonscrits, des deux substances corticale et médullaire, prédominant tantôt sur l'une, tantôt sur l'autre, et pouvant se localiser plus spécialement sur le tissu conjonctif; les épithéliums des tubes droits étaient tuméfiés, en partie desquamés et libres

dans leur lumière, et l'on constatait, dans un cas, une légère hyperplasie cellulaire des capsules de Bowman.

Les tréponèmes ont été rencontrés aussi bien dans la substance médullaire que dans la corticale, plus nombreux tantôt dans celle-ci, tantôt dans celle-là. Chose assez remarquable, ils n'ont guère été signalés dans les *vaisseaux* qu'une fois, par Feuillié (165), et dans les *glomérules*, qu'une fois également, par Gierke (202). De fait, c'est surtout dans le tissu conjonctif et dans les canalicules qu'ils ont été constatés. Le *tissu conjonctif*, dont il est généralement question, est celui qui sépare les canalicules urinifères ; Gierke signale pourtant aussi le tréponème dans l'adventice des vaisseaux.

De beaucoup la plus intéressante est la localisation du parasite à *l'intérieur des cellules épithéliales* des *tubuli*. Souvent, toutefois, les auteurs se contentent de noter cette localisation, mais sans spécifier en quel point ils l'ont observée, ou bien parlent simplement de substance médullaire ou corticale. Dans une observation de Levaditi pourtant, il est question de manière précise de l'épithélium des *tubuli contorti*, et, dans deux autres, d'Entz, de celui des *tubuli recti*. Ce dernier auteur a même constaté le tréponème non seulement dans l'épithélium de ces tubes, mais même dans leur lumière.

Dans le protoplasme cellulaire, leur direction peut être normale à l'axe du tube (Gierke) sans qu'il y ait là pourtant rien de constant ; dans un cas, Entz les a vus former, au niveau des canalicules collecteurs, des petits amas de dix à quinze exemplaires.

IX. — Le *pancréas*, où le tréponème, encore peu souvent recherché, a néanmoins été trouvé jusqu'ici

avec une grande constance et en quantité souvent considérable, a fait l'objet d'une étude très précise d'Entz (155), de laquelle nous nous inspirerons presque exclusivement pour la description qu'on va lire.

Le tréponème a pu être trouvé en assez grande abondance dans un cas où il n'y avait aucune lésion histologique apparente [Gierke (202)]; ce semble être là plutôt une exception, et dans les quatre cas d'Entz, par exemple, on constate, au contraire, l'existence d'une pancréatite interstitielle intense. L'hyperplasie conjonctive se traduit par la formation d'un tissu, ici compact et dense, là beaucoup plus lâche et rappelant le tissu muqueux embryonnaire. Par places, ce connectif de néoformation est le siège d'une infiltration cellulaire, à laquelle prennent part des leucocytes mono et polynucléaires et des fibroblastes; il est plus épais autour des vaisseaux et des conduits excréteurs, d'où il rayonne dans le parenchyme glandulaire entre les divers acini. L'infiltration cellulaire peut exister en certains points pour son propre compte, sans s'associer au processus d'hyperplasie conjonctive; les cellules forment, dans ce cas, des foyers qui, eux aussi, se localisent de préférence autour des vaisseaux et des conduits excréteurs. Quelquefois on peut encore rencontrer aussi, disséminés dans la glande, de petits foyers d'un tout autre genre, constitués par un tissu caséifié et homogène, où aucune trace de structure n'est plus reconnaissable, et qui paraissent être de petites gommes miliaires.

Suivant que le processus de sclérose est plus ou moins développé, la structure acineuse de l'organe est plus ou moins bouleversée; dans certains cas, elle peut devenir par places presque méconnaissable. Généralement pourtant, les cellules ne paraissent pas altérées, elles peuvent toutefois se montrer un peu plus petites qu'à l'état normal. Même absence habituelle de lésions au niveau des cellules des îlots de Langerhans, qui sont quelquefois encerclées par un anneau de sclérose. L'épithélium des conduits excréteurs peut être plus ou moins desquamé, ses éléments tombent

alors dans la lumière du canal, où on les trouve mélangés à des débris granuleux et à des cellules mononucléaires.

Les tréponèmes présentent des rapports intéressants avec les vaisseaux, le tissu conjonctif néoformé, et les épithéliums.

Des *vaisseaux*, ils peuvent occuper la lumière ou les parois. Dans un cas particulier, où il s'agissait d'une artère assez grosse, ils furent trouvés en très grande quantité dans la couche la plus interne de la tunique moyenne, c'est-à-dire celle qui est immédiatement adjacente à la limitante élastique interne; quelques exemplaires s'observaient aussi dans l'intima. Les tréponèmes peuvent enfin s'accumuler en dehors même des vaisseaux, au point de paraître, sur une coupe, les entourer d'un véritable anneau.

Mais c'est dans le *tissu conjonctif* de nouvelle formation que l'on observe le plus grand nombre — la plus grande masse, pourrait-on dire — de parasites. Ils y existent, en effet, parfois, en telle quantité, qu'en s'enchevêtrant les uns aux autres, ils dessinent des traînées qui prêtent à confusion avec le tissu conjonctif lui-même; par places ils forment des amas si touffus, que l'œil n'a plus l'impression que d'une tache noire. Leur répartition d'ailleurs n'est rien moins qu'uniforme, et, très nombreux en un point, ils peuvent être, à côté, complètement absents. Ils faisaient en particulier défaut dans les petits nodules caséeux, auxquels il a été fait allusion plus haut.

Les tréponèmes enfin pénètrent dans le protoplasma cellulaire de divers *épithéliums*, c'est-à-dire dans les cellules sécrétrices, parallèlement à l'axe desquelles ils

sont dirigés dans les cellules des îlots de Langerhans, et dans les cellules des tubes excréteurs; on peut les retrouver dans la lumière même de ces derniers, mélangés au liquide sécrété par la glande.

X. — Le tréponème a été recherché sur coupes, dans le *corps thyroïde*, par Feuillié (165), qui l'y a observé soit dans la lumière des vaisseaux, soit accolé à leurs parois.

XI. — Le même auteur n'a trouvé, dans le *thymus*, que de très rares tréponèmes libres.

XII. — En ce qui concerne la présence du microorganisme de Schaudinn dans le *testicule*, il est intéressant de faire remarquer qu'elle n'a pu, jusqu'ici, être décelée au niveau des cellules séminales.

Feuillié n'a constaté dans la glande que relativement peu de tréponèmes; quelques-uns se voyaient dans les vaisseaux, la plupart dans le tissu conjonctif et les cellules fusiformes qui séparent les tubes, aucun dans la lumière même de ces derniers.

Des constatations identiques ont été faites par Parodi : les quelques rares exemplaires présents étaient localisés dans le connectif intercanaliculaire; il ne fut jamais possible d'en mettre en évidence dans la lumière même des canalicules.

Au point de vue anatomo-pathologique, on constatait simplement une hyperplasie modérée du tissu conjonctif interstitiel, et l'existence de quelques cellules plasmatiques. Hoffmann et tout récemment Levaditi ont rencontré le tréponème dans l'*ovaire*, voire même dans l'*ovule*.

XIII. — La localisation du tréponème dans la *paroi intestinale* a été étudiée par Simmonds, Entz (159),

Versé. La description d'Entz présente ceci d'intéressant, qu'elle s'applique d'abord à une région de l'intestin où existait une ulcération syphilitique, puis à une autre, où le revêtement muqueux était infiltré, mais ne présentait pas de solution de continuité. C'est elle que nous allons résumer ici.

L'intestin paraît normal au voisinage de l'ulcération. A la périphérie de celle-ci, la muqueuse et la sous-muqueuse sont infiltrées de leucocytes, les glandes séparées les unes des autres et tassées. Puis l'infiltration augmente progressivement et atteint la musculaire, tandis que, dans la muqueuse, ne subsistent plus que quelques canalicules glandulaires. Là où la perte de substance est la plus profonde, la muqueuse et la sous-muqueuse manquent; elles sont remplacées par un tissu granuleux formé de polynucléaires et de cellules épithélioïdes, et parcouru par un fin réseau de tissu conjonctif qui renferme aussi des capillaires à parois minces.

Les tréponèmes n'existent qu'à la périphérie de l'ulcération, là où l'infiltration cellulaire de la muqueuse commence, et où quelques tubes glandulaires subsistent encore. Ils sont situés en partie dans le *tissu conjonctif* qui entoure les glandes, en partie dans *les cellules épithéliales* et dans la lumière même de ces glandes. On voit aussi quelques exemplaires *dans la musculaire*, mais aucun dans le tissu granuleux formant le fond de l'ulcération.

Les tréponèmes furent trouvés, en beaucoup plus grand nombre, dans une autre partie de l'intestin, où existait seulement une petite élévation de la muqueuse, et où, au point de vue macroscopique, l'épaississement seul rappelait la syphilis. Ici encore existe dans la muqueuse et la sous-muqueuse une accumulation marquée

de leucocytes. On trouve en ce point de grandes quantités de tréponèmes dans la muqueuse, et même dans la musculeuse. Dans cette dernière, les parasites ont toujours une direction parallèle à celle des fibres musculaires.

XIV. — L'existence du tréponème dans le *myocarde* a été observée pour la première fois par Buschke et Fischer (99).

Les lésions histologiques étaient celles d'une myocardite interstitielle très étendue, mais non pourtant généralisée. Le tissu de nouvelle formation, riche en éléments cellulaires, était par places assez dense, par places infiltré d'œdème. Les éléments musculaires, dans les régions les moins atteintes, avaient à peu près conservé leurs connexions ; dans les plus anciennement frappées, au contraire, ils étaient dissociés, voire même fragmentés ; leur striation transversale avait disparu, et leur noyau perdu ses affinités pour les matières colorantes. Par endroits, on observait de petites infiltrations circonscrites, nécrosées en leur centre, où la substance musculaire était complètement détruite. Nombre de capillaires et de vaisseaux plus grands présentaient une infiltration périvasculaire très nette.

Les tréponèmes étaient en quantités énormes. Ils formaient d'épais amas autour des vaisseaux infiltrés et des capillaires, étaient plus clairsemés dans leurs parois et leur lumière. De là, en nombre incommensurable, ils se répandaient dans le tissu conjonctif néoformé, occupant les espaces intercellulaires, parallèlement à l'axe desquels ils étaient orientés. Il n'en fut pas trouvé dans les cellules elles-mêmes.

Depuis la publication de ce cas par Buschke et Fischer, le tréponème a été retrouvé deux autres fois dans le myocarde par Entz. Il n'y avait pas d'altérations

histologiques. Là encore les parasites furent trouvés dans le tissu conjonctif interstitiel et dans les vaisseaux; mais de plus — chose intéressante — ils furent observés jusque *dans le plasma même des cellules musculaires.*

XX. — Dans les *centres nerveux,* à proprement parler. le tréponème n'a pas encore été constaté; mais dans les vaisseaux de ces centres, il a pu, dans un cas qui mérite d'être brièvement rapporté, être mis en évidence par Ravaut et Ponselle.

L'autopsie avait montré l'existence d'un foie silex et d'une rate très hypertrophiée. Au niveau du cerveau, on constatait de la congestion vasculaire et un peu d'épaississement des méninges, surtout dans la région antérieure des hémisphères. Au niveau de la base, il existait un exsudat séro-purulent dans la région du chiasma, recouvrant, comme une toile d'araignée infiltrée de sérosité, les nerfs et les vaisseaux de cette région.

Dans le tissu cérébro-médullaire et ses émanations (racines, nerfs), on ne put déceler de tréponèmes. Ceux-ci étaient au contraire nombreux dans l'intérieur des vaisseaux, dans leurs parois et surtout dans les exsudats périvasculaires. Dans l'intérieur des veines situées au milieu des foyers exsudatifs, on constatait des amas de leucocytes mononucléés, de globules rouges altérés et de tréponèmes. Ces derniers se retrouvaient également dans la paroi de quelques vaisseaux, et atteignaient leur complet développement dans l'exsudat périvasculaire, que formait un réticulum fibrineux, infiltré de cellules uninucléées. Même constatation fut faite au niveau du cortex, là où existait un épaississement de la pie-mère et la congestion. Mais il n'y avait pas de tré-

ponèmes sur les coupes des régions non atteintes d'inflammation méningée, telle la protubérance. Au niveau des plexus choroïdes, les parasites existaient seulement à l'intérieur des vaisseaux, et pas au niveau des cellules épithéliales formant la surface de cet organe.

e. — *Localisations du tréponème dans les lésions de la syphilis expérimentale.*

I. — L'étude sur coupes de la localisation du tréponème dans les lésions de la syphilis expérimentale n'a pas fait l'objet de nombreux travaux. Toutefois les deux notes de Levaditi et Manouélian (336, 338), en montrant que, dans le *chancre syphilitique du singe*, on trouvait les parasites à l'intérieur et autour des vaisseaux, en même temps que dans les tissus sclérosés, permettent de conclure à une « grande analogie... entre les lésions syphilitiques primitives de l'homme et du singe ».

II. — Nous avons dit plus haut que Bertarelli (46, 46 *bis*) était récemment parvenu à obtenir une lésion syphilitique de la *cornée du lapin*. La spécificité de cette lésion semble prouvée, non seulement par la constatation du tréponème, mais encore par les résultats de l'examen histologique. Le fait est assez intéressant pour mériter qu'on s'y arrête, et nous entrerons, à ce sujet, dans quelques détails.

A l'examen de la coupe de la cornée lésée, on constate des myriades de tréponèmes. En certains points, une infiltration lymphocytaire modifie la structure de la cornée, et gagne des régions qui, macroscopiquement, paraissent saines. Les tréponèmes isolés ou en groupe, ou enlacés, parallèles aux lamelles cornéennes,

sont quelquefois au nombre d'une centaine par champ microscopique. On n'en trouve point dans l'iris et le cristallin. Sur les coupes colorées, pour étudier les lésions histologiques, on trouve des altérations qui rappellent la syphilis : vaisseaux avec endothélium proliféré, et une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées, formant un vrai foyer lymphocytaire (naturellement si l'on s'éloigne du limbe, où existent seulement les vaisseaux, on ne trouve que des lymphocytes). Les lésions ressemblent donc beaucoup à celles du chancre syphilitique.

B. — Le tréponème dans ses rapports avec les processus histologiques généraux de la syphilis.

De cette longue étude de détail, peut-on, en ce qui concerne les rapports du tréponème avec les lésions histologiques de la syphilis, tirer quelques conclusions d'ordre général ? Évidemment oui. Que nous avait, dès longtemps, en effet, appris l'anatomo-pathologie sur les réactions anatomiques des tissus au virus de la syphilis, sinon qu'elles se traduisent par un double processus d'infiltration leucocytaire et d'hyperplasie conjonctive ; et que voyons-nous, aujourd'hui que l'ère microbiologique s'est ouverte pour la syphilis, sinon que c'est aux points mêmes où se manifestent ces productions, que les tréponèmes s'observent avec la fréquence la plus évidente et en nombre le plus considérable ? Il n'est pour ainsi dire pas une lésion, parmi toutes celles que nous venons de décrire, où nous n'ayons eu à constater ce rapport entre la distribution

des parasites et celle des lésions anatomiques de la syphilis, et l'existence d'une telle relation est certainement l'un des faits les plus saillants qui ressorte de cette étude.

La localisation si fréquemment observée des tréponèmes autour des vaisseaux n'est elle-même qu'un aspect particulier de ce rapport, en ce sens que c'est dans l'épaisseur des parois vasculaires, et aussi immédiatement en dehors d'elles, qu'apparaissent les premiers phénomènes d'infiltration et d'hyperplasie. Si bien qu'il serait même plus logique de renverser la proposition précédente, et de dire que la localisation élective des tréponèmes dans les tissus de néoformation, telle qu'on l'observe dans les organes atteints de lésions anciennes et par suite étendues, n'est que la généralisation d'un processus primitivement limité aux parois vasculaires et à leur voisinage immédiat. En d'autres termes, c'est au niveau des vaisseaux que s'observe primitivement le rapport dont nous parlons, et ce n'est que plus tard, secondairement, que son existence peut être constatée à distance de ces derniers.

Pour capital qu'il soit, ce rapport, pourtant, ne représente qu'une partie des faits constatés. C'est ainsi que des lésions nettes peuvent exister en des points où les tréponèmes font défaut, et que ceux-ci, réciproquement, peuvent être observés dans un tissu interstitiel en apparence inaltéré, ou — chose beaucoup plus intéressante — dans le protoplasma de certaines cellules. Examinons successivement ces différentes éventualités.

Voici une coupe de chancre; à la périphérie de la lésion dermique, la section de chaque petit vaisseau apparaît distinctement entourée d'une couronne de leu-

cocytes, qui diffusent de là dans les tissus voisins. Dans la plupart de ces petites zones d'infiltration se voient de nombreux tréponèmes, mais dans quelques-unes, aucun [Blaschko (60)]. Comment l'expliquer? Il peut évidemment s'agir d'un défaut d'imprégnation, cela est hors de doute. Mais peut-être cette hypothèse n'est-elle pas nécessaire, et il n'est pas interdit de se représenter, avec Blaschko, une énergique action à distance des tréponèmes, et de supposer qu'un pouvoir chimiotactique et irritatif des tissus se fait sentir même en des points quelque peu distants de ceux où siègent les parasites. Que cette action chimiotactique existe réellement, c'est ce qui semble, en effet, pour le moins probable, à voir l'appel des leucocytes qui se fait autour des tréponèmes [Ehrmann (147, 149)]. Dès lors, puisque cette action est essentiellement attractive, ne s'exerce-t-elle pas, par définition, à distance, et n'est-il pas naturel d'observer, en certains points, les leucocytes séparés encore par un léger intervalle des tréponèmes vers lesquels ils se dirigent? N'avons-nous pas, d'ailleurs, signalé un phénomène semblable, non plus dans la lésion dermique du chancre, mais dans sa lésion épithéliale, et n'avons-nous pas vu que, dans les couches les plus élevées du réseau de Malpighi ainsi qu'à la périphérie des foyers qu'ils forment par leur groupement, les tréponèmes ont parfois une « avance » d'environ une rangée de cellules épidermiques, sur l'infiltration leucocytaire?

Ce n'est d'ailleurs pas seulement au niveau des zones d'infiltration, mais encore des zones d'hyperplasie conjonctive que l'on peut constater soit l'absence même des parasites, soit une disproportion marquée entre leur

nombre relativement faible et l'intensité du processus réactionnel des tissus. Ce cas, nous l'avons vu, serait, d'après l'explication qu'en donnent Levaditi et Manouélian (336), et aussi Gierke (202), l'opposé du précédent, et si, tout à l'heure, nous avions affaire à des lésions jeunes, où l'infiltration n'avait pas encore eu le temps d'englober les parasites, ici, au contraire, il s'agissait d'une lésion ancienne, d'où les tréponèmes auraient en partie ou en totalité disparu, détruits par l'hyperplasie scléreuse à laquelle ils ont eux-mêmes donné naissance.

Dans les observations de syphilis héréditaire, il n'est pas très rare de voir signalée l'existence du microorganisme de Schaudinn à l'intérieur d'organes ne présentant que fort peu d'altérations histologiques [Buschke et Fischer (98); Gierke (202); Ménétrier et Rubens-Duval, Versé, etc.]. En réalité, ces faits semblent bien n'être anormaux qu'en apparence. Si on les étudie, en effet, d'un peu plus près, on s'aperçoit vite de deux choses : la première, que les tréponèmes sont presque constamment signalés en grand nombre, sinon toujours, dans l'organe histologiquement peu lésé dont il s'agit, du moins dans d'autres organes essentiels du fœtus; la seconde, c'est que presque jamais il n'y a absence complète d'altérations anatomiques : c'est ou bien un léger épaississement des tuniques vasculaires que l'on constate, ou bien, et très souvent, une hyperhémie manifeste. Il semble donc qu'on soit en droit, pour expliquer ces faits, d'invoquer l'invasion brutale des tissus par des quantités massives de tréponèmes, amenant la mort de manière assez rapide pour que les réactions défensives d'un organisme plus ou

moins inhibé par une attaque aussi soudaine n'aient pas eu le temps de se produire, ou du moins n'aient pu que s'ébaucher.

En résumé, en ce qui concerne les rapports du tréponème avec les lésions histologiques de la syphilis que nous avons étudiées jusqu'ici, on peut dire que les exceptions observées ne sont qu'apparentes et confirment la règle. Cette règle peut s'exprimer ainsi : *il n'y a pas d'infiltration leucocytaire ni d'hyperplasie conjonctive d'origine syphilitique qui ne soit ou n'ait été en rapport avec la présence du tréponème.*

Est-ce à dire que, réciproquement, le tréponème ne s'observe qu'au niveau de telles lésions? Non, car il est susceptible encore, nous le savons, de présenter une autre localisation extrêmement importante *dans le protoplasma même de certaines cellules*. Celles-ci, à l'exception de la fibre musculaire cardiaque dans laquelle il a été vu récemment par Entz (155), appartiennent toutes au type épithélial; ce sont les cellules hépatique, surrénale, rénale, pancréatique, sudoripare, celles des glandes intestinales, qui toutes appartiennent au type épithélial glandulaire, et les cellules bronchiques et pulmonaires, qui constituent des épithéliums de revêtement.

Un problème se pose à propos de la présence des tréponèmes dans le protoplasma des cellules que nous venons d'énumérer. Il s'agit de préciser, comme l'écrit Levaditi (333), « si l'existence intra-protoplasmique des parasites est due à leur pénétration active dans des éléments anatomiques ayant gardé toute leur vitalité, ou bien s'il ne s'agit là que d'un phénomène agonique, ayant sa raison d'être dans l'état, pour ainsi dire

inerte, où se trouvent les éléments pendant les quelques heures qui précèdent la mort. Pour résoudre ce problème de façon satisfaisante, continue le même auteur, il faudrait pouvoir examiner des tissus fixés à l'état vivant, ce qui est fort difficile à réaliser, étant donné le siège profond de ces organes, qui ont présenté le phénomène dont il est question. Force est donc de laisser la question en suspens et de ne faire pour le moment qu'enregistrer le fait. »

Peut-être, cependant, pourrait-on songer à un autre moyen de tourner la difficulté. Dans l'hypothèse, en effet, où la pénétration du tréponème serait un phénomène franchement vital et non agonique, on pourrait y voir, *a priori*, ou bien un acte agressif de sa part, ou bien une réaction défensive phagocytaire en quelque sorte de la cellule contre lui [Paschen (444)]. Dans le premier cas, on devra s'attendre à trouver des altérations cellulaires; dans le second, des formes de dégénérescence du microorganisme. Malheureusement, en cherchant dans cette voie, on n'arrive qu'à des résultats contradictoires. Dans la majorité des cas, on observe des tréponèmes typiques dans des cellules en apparence intactes ; d'autres fois, des tréponèmes à peu près normaux dans des cellules altérées [Bandi et Simonelli (23)], ou des tréponèmes plus ou moins dégénérés dans des cellules dont l'état n'est pas spécifié [Paschen (444)], ou encore des tréponèmes, altérés ou non, dans des cellules pour lesquelles il en est de même [Radaeli (478)]. Toute conclusion paraît donc pour le moment impossible.

Récemment, il est vrai, Beer, observant le tréponème à l'état frais, a vu que chaque fois qu'au cours de ses

mouvements, assez irréguliers, le microorganisme rencontrait quelque formation un peu résistante, comme un globule sanguin ou une cellule épithéliale, il s'y fixait par son filament terminal et présentait un mouvement de rotation plus énergique, par lequel il semblait pénétrer, à la manière d'un tire-bouchon, dans la cellule, tandis que son extrémité libre faisait des mouvements latéraux de flexion, destinés peut-être à renforcer l'impulsion. Mais jamais une pénétration effective ne put être constatée avec certitude. L'observation de ces phénomènes, si elle ne nous fixe toujours pas sur la signification qu'il convient d'accorder à l'existence intracellulaire du tréponème, nous permet du moins de saisir sur le vif la manière dont se forment les figures si souvent observées sur les frottis, et qui résultent de la fixation d'un ou de plusieurs tréponèmes, par une de leurs extrémités, à la périphérie d'un globule sanguin.

Une dernière question se pose à propos des rapports de ces microorganismes avec les lésions des fœtus syphilitiques. Y a-t-il une relation d'ordre quelconque entre l'existence des tréponèmes et les phénomènes de macération? Voyons ce que montre l'observation. Dans les organes de macérés, les parasites tantôt sont présents, ce qui est de beaucoup le cas le plus fréquent, tantôt paraissent absents (Salmon et Macé). Dans un fait, observé par Queyrat, Levaditi et Feuillée, les tréponèmes étaient sensiblement plus nombreux dans le foie, très macéré, que dans la rate, qui l'était peu; mais la rate n'est-elle pas, généralement, même en dehors de toute question de macération, beaucoup moins riche en parasites que le foie? Nicolas, Simmonds, ont trouvé plus de tréponèmes chez les fœtus

macérés que chez ceux qui ne le sont pas. Levaditi (333) oppose la distribution irrégulière des tréponèmes dans le foie et la rate des macérés à la distribution uniforme de la macération. Ce même observateur fait ressortir le contraste frappant qui existe parfois entre l'intégrité des tréponèmes et le degré de macération des tissus ; au contraire, dans le foie, Nicolas et Favre ont observé une véritable *tréponémolyse*, avec transformation des parasites en petits bâtonnets, ou grains arrondis, colorés en noir encre de Chine par l'argent réduit.

De tous ces faits se dégage l'impression d'une très grande diversité dans les résultats constatés. Aussi bien la clinique apprend-elle que la macération, pour s'observer avec une fréquence particulière chez les fœtus syphilitiques, est susceptible de se produire aussi dans des cas où la mort de l'enfant reconnaît toute autre cause que la spécificité. Nous dirons donc que la macération n'est liée qu'indirectement à l'existence des tréponèmes. Ceux-ci déterminent la mort du fœtus ; survient ensuite la macération, qui est en rapport avec le fait même de cette mort *in utero* et non avec la nature spéciale de l'infection qui l'a provoquée. Il est digne d'être noté que les tréponèmes se conservent, pendant quelque temps au moins, relativement intacts dans les organes dont les éléments anatomiques sont déjà profondément altérés par la macération. Plus tard, bien entendu, quand celle-ci est trop avancée, ils finissent eux aussi par s'altérer, présentent alors ces phénomènes de *tréponémolyse* dont parlent Nicolas et Favre, et se détruisent plus ou moins entièrement.

C. — Migrations et sort du tréponème dans l'organisme.

Maintenant que dans chaque lésion syphilitique nous sont connus, de manière précise, les rapports des tréponèmes, non seulement avec les tissus, mais encore avec les voies circulatoires afférentes et efférentes, une grande partie, certes, de leur histoire nous est par là révélée ; mais nous sommes bien loin encore de tout savoir sur leur compte. Nous ne sommes arrivé, jusqu'ici, à les voir, en effet, qu'aux moments et aux endroits où ils manifestent leur présence par quelque action nocive sur tel ou tel point de l'organisme, et nous ignorons à peu près tout des endroits où, dans l'intervalle de deux attaques, ils semblent passer par une période plus ou moins longue d'inaction, jusqu'au jour où, sous l'influence de causes tout aussi peu connues, ils ressortent brusquement de leur retraite, pour de nouveaux assauts. Ainsi nous les voyons à certaines étapes de leur existence, et à d'autres ils nous échappent. Se dissimulent-ils sous quelque forme inconnue, ou simplement en quelque point où l'on n'a pas encore songé à les chercher ? Un avenir prochain le dira sans doute. Mais puisque, dès aujourd'hui, les faits acquis permettent de reconstituer quelques fragments des trajets suivis par le parasite dans ses migrations à travers l'organisme, c'est cette synthèse partielle que nous allons tenter, en l'abordant successivement dans la syphilis acquise et la syphilis congénitale.

a. — *Migrations et sort du tréponème dans la syphilis acquise.*

Dès le début de l'infection, dans la syphilis acquise, nous nous heurtons à des faits d'une interprétation incertaine. La porte d'entrée du virus passe presque toujours inaperçue, ce qui est une raison de croire qu'il ne s'agit le plus souvent que d'une insignifiante éraillure épidermique ; là d'ailleurs n'est pas la difficulté. Survient alors la première incubation, qui dure en moyenne de vingt à vingt-cinq ou trente jours, au bout desquels apparaît une macule congestive qui prend très rapidement l'aspect classique de la papule chancreuse, avec tous les caractères miscroscopiques que nous lui avons décrits.

Que s'est-il passé pendant cette première incubation? Certainement une multiplication du parasite; mais alors pourquoi la réaction des tissus est-elle si lente à se produire? Sans doute, il est logique de supposer qu'elle ne se manifeste qu'à partir du moment où les tréponèmes ont pénétré dans le derme. Encore n'est-ce là qu'une hypothèse.

Autre difficulté : papule chancreuse et papule secondaire présentent, nous l'avons vu, les plus grandes analogies, tant au point de vue des altérations anatomiques que de la distribution des tréponèmes. Or la manière dont se comportent ces derniers au niveau de l'une est exactement le contraire de ce qu'elle est au niveau de l'autre. Dans le chancre, en effet, les tréponèmes passent de l'épiderme dans le derme, où un certain nombre pénètrent dans les vaisseaux. Dans la

papule, au contraire, ils arrivent par les vaisseaux, en traversent les parois, se répandent dans le corps papillaire et de là dans les couches, d'abord profondes, puis plus superficielles, du corps muqueux. Remarquons dès à présent que, dans ce cas de la papule, on a essayé d'expliquer de diverses manières cette émigration des parasites de la profondeur vers la surface : Blaschko (60) y voit un effet de leur affinité pour l'oxygène, en même temps qu'un processus de guérison; Hoffmann (250), au contraire, un moyen employé par la nature pour provoquer de nouvelles infections, par transmission du virus, à un nouvel individu. Mais qui ne voit que ces deux interprétations sont aussi peu satisfaisantes l'une que l'autre, puisqu'elles amènent logiquement à accorder aux propriétés biologiques du tréponème, et aux réactions de l'organisme vis-à-vis de lui, des caractères diamétralement opposés dans le chancre et dans la papule?

Au fond, peut-être les choses sont-elles beaucoup plus simples et n'y a-t-il pas lieu, pour en expliquer la raison d'être, d'invoquer de si lointaines finalités. La multiplication très active des parasites suffit en effet à rendre compte de tous les phénomènes observés, par cela même qu'elle conduit à des agglomérations de plus en plus nombreuses, et par suite de plus en plus étendues de tréponèmes, qui finissent à un moment donné par atteindre, puis franchir la frontière dermo-épidermique, ceci dans un sens ou dans l'autre, suivant qu'ils étaient primitivement situés dans le derme, cas de la papule, ou dans l'épiderme, cas du chancre.

Reste à expliquer pourquoi, dans l'accident primitif, ils traversent la paroi vasculaire de dehors en

dedans, et le tout en sens inverse dans l'accident secondaire. Rappelons-nous que le sang n'est pas un milieu favorable pour le tréponème : un moyen de transport et rien de plus. Dès lors, quand un ou plusieurs parasites, ainsi charriés par le torrent circulatoire, arrivent dans les capillaires des papilles dermiques, il est probable qu'ils mettent à profit le ralentissement du courant sanguin pour s'échapper, en émigrant de manière *active* et de dedans en dehors à travers les parois du vaisseau.

Tout autre, au contraire, et en quelque sorte *passive*, semble devoir être l'immigration du tréponème dans les vaisseaux du chancre, susceptible sans doute de la même explication que, tout à l'heure, le passage des parasites du corps muqueux au corps papillaire. L'active multiplication des tréponèmes, sorte de *vis a tergo* qui les amène progressivement aux confins du derme, puis dans le derme lui-même, doit en repousser fatalement quelques-uns vers des parois de capillaires, et les obliger en quelque sorte de force à y pénétrer, pour tomber de là dans la lumière du vaisseau. Un pareil processus, en tout cas, rend bien compte du contraste qui existe entre le nombre souvent considérable des tréponèmes présents dans les tissus et la minime quantité de ceux que l'on observe à l'intérieur des vaisseaux, où ils donnent souvent l'impression d'être tombés accidentellement [Blaschko (60)].

Quoi qu'il en soit, nous voici, par cette digression même, ramené à notre point de départ, le chancre, et aux voies qu'emprunte le tréponème pour se répandre de là dans l'organisme entier. L'époque à

laquelle ils pénètrent dans le *torrent circulatoire* est mal précisée chez l'homme. Mais il est intéressant de noter que, dans le domaine de la syphilis expérimentale, Neisser (409) a vu récemment le sang de deux singes, inoculés depuis 14 et 18 jours seulement, se montrer virulent pour d'autres sujets. Ainsi l'infection était déjà généralisée avant l'apparition de l'accident primitif au lieu d'inoculation.

Nous ignorons de même complètement, chez l'homme tout au moins, ce que deviennent les tréponèmes ainsi emportés par la circulation générale. Ici encore, pourtant, les recherches de Neisser sur le singe donnent des indications intéressantes, en montrant que même avant l'apparition du chancre, non seulement le sang, comme nous le disions tout à l'heure, mais encore la rate et la moelle osseuse peuvent renfermer le virus infectant.

Le tréponème s'introduit, au niveau du chancre, non seulement dans la circulation sanguine, mais encore dans la *circulation lymphatique*, et beaucoup plus volontiers même, semble-t-il, dans cette dernière que dans la première [Hoffmann (245)]. Dans ces nouvelles conditions on peut le suivre en quelque sorte pas à pas, depuis les espaces du tissu conjonctif du chancre jusqu'au ganglion satellite, en passant par les petits vaisseaux lymphatiques et le gros cordon de lymphangite primitive. Arrivé dans les ganglions, que devient-il ? Il est possible, sans qu'on puisse l'affirmer, qu'il y ait lutte entre les globules blancs et lui. En tout cas, des formes plus ou moins atypiques du parasite ont été vues là par Flexner et Noguchi, Mucha et Scherber, Hoffmann (250). On sait aussi que Hoffmann

(245) et Reckzeh (484) ont constaté, dans les ganglions syphilitiques, la présence de nombreux débris cellulaires colorables en bleu par le Giemsa, et qui sont peut-être l'indice d'une action toxique du tréponème sur certaines cellules ; d'après Reckzeh d'ailleurs, ces dernières seraient non des leucocytes, mais des éléments beaucoup plus fragiles du parenchyme ganglionnaire. Quoi qu'il en soit, il ne semble pas, même s'il y a lutte, que le tréponème ait fort à souffrir de son séjour dans le ganglion. Au contraire, on l'y trouve pendant fort longtemps, et l'on sait que la ponction ganglionnaire, recommandée par Hoffmann pour le diagnostic de la syphilis latente, a permis à Buschke [*in* Buschke et Fischer (98)] de faire un diagnostic positif chez une femme dont la contamination, d'après la date du mariage avec un syphilitique et le nombre des avortements, pouvait remonter à environ deux ans.

Il semble, enfin, qu'en dehors des vaisseaux sanguins et lymphatiques, les *nerfs* eux-mêmes puissent servir aux tréponèmes de voie de propagation. Dans cet ordre d'idées, toutefois, nous ne savons qu'une chose, c'est que l'on trouve des parasites dans les filets nerveux du chancre. En dehors de ce fait, il n'y a place jusqu'ici que pour l'hypothèse.

En résumé, de l'état de l'infection syphilitique de l'organisme au cours de la seconde incubation, voici ce qui est connu : les tréponèmes ont quitté le chancre par la voie lymphatique et sont allés se fixer dans les ganglions régionaux correspondants; d'autres ont pris la voie sanguine, et nous ignorons ce qu'ils sont devenus. A quelle phase de l'évolution du parasite

cette seconde période d'incubation correspond-elle ? Sous quelle influence prend-elle fin ? Autant de questions qui restent jusqu'ici sans réponse.

Ce que nous savons, c'est que quarante ou quarante-cinq jours en moyenne après le début du chancre, les tréponèmes réapparaissent dans la circulation générale et vont déterminer les accidents de la période secondaire. L'existence, dans les parois des vaisseaux sanguins ganglionnaires, de nombreux parasites dont quelques-uns ont une direction normale à la lumière de ces vaisseaux, semble indiquer qu'il se fait en ces points une pénétration de tréponèmes dans le torrent circulatoire (Hoffmann et Beer). Au niveau des éléments éruptifs, ces derniers émigrent des vaisseaux et envahissent successivement derme et épiderme, provoquant les réactions d'infiltration leucocytaire et d'hyperplasie conjonctive qui nous sont connues. Ils semblent se multiplier activement si l'on en juge non seulement par leur nombre, ce qui ne serait pas une preuve suffisante, mais encore par l'existence de figures de division. De plus, d'après les recherches d'Herxheimer et Opificius, ils semblent présenter une activité plus grande la nuit que le jour, ce qui concorderait bien avec la prédominance nocturne de toutes les douleurs d'origine syphilitique.

Quel sort attend les tréponèmes, dans les lésions éruptives de la syphilis secondaire ? On ne peut guère faire ici que des hypothèses. Sans doute, un certain nombre succombent du fait des réactions de défense de l'organisme, mononucléose et sclérose [Levaditi et Manouélian (336)], tandis que d'autres sont éliminés à l'extérieur, dans les papules érosives. Mais n'en est-il

pas qui rentrent dans la circulation sanguine ou lymphatique ? Il est bien probable que oui, et qu'ainsi recommence un nouveau cycle, analogue à celui qui avait eu pour point de départ le chancre, et qui, comme lui, après une nouvelle période silencieuse, aboutira à une autre poussée éruptive.

Au cours de la période secondaire, les tréponèmes ont une prédilection évidente pour les localisations cutanéo-muqueuses, sans qu'il soit possible d'en expliquer la raison. On les observe cependant aussi dans les adénopathies spéciales à ce stade. Y ont-ils été apportés par la voie lymphatique ou sanguine ? L'une et l'autre éventualité sont théoriquement possibles.

Les localisations viscérales du tréponème qui ont pu être étudiées au cours de la syphilis secondaire intéressaient non seulement le tissu interstitiel, mais les éléments nobles qui semblent ressentir vivement cette atteinte : dans le cas de surrénalite de Jacquet et Sézary, le tréponème existait dans les cellules surrénales, et l'on avait observé des symptômes addisoniens des plus nets; dans le fait de Dreyer et Tœpel, le tréponème fut trouvé dans l'urine, ce qui indique, de toute vraisemblance, qu'il existait dans l'épithélium rénal, et le malade présentait une albuminurie intense.

Les déterminations viscérales du tréponème, qu'elles constituent des accidents tertiaires précoces ou tertiaires vrais, présentent encore un caractère remarquable, qui est leur localisation à un très petit nombre de foyers, peut-être même le plus souvent à un seul. Ainsi, malgré un examen très attentif de la plupart des principaux organes, les parasites ne furent-ils trouvés, dans le cas de Jacquet et Sézary, que dans la cap-

sule surrénale, et, dans celui de Benda, que dans les lésions d'artérite cérébrale. La localisation si limitée des microorganismes dans la syphilis acquise contraste fortement avec leur dissémination dans l'hérédo-syphilis.

Si l'on compare, aux deux derniers stades de la syphilis, certains caractères des tréponèmes avec diverses particularités des lésions où on les observe, on peut faire un certain nombre de remarques intéressantes. Dans la macule roséolique, première manifestion habituelle de la période secondaire, faible est le nombre des parasites aussi bien que la réaction locale correspondante de l'organisme ; un peu plus tard, dans la papule, on constate un accroissement parallèle de ce nombre et de cette intensité. A partir de ce moment, il semble que dans la lutte engagée l'organisme prenne de plus en plus franchement le dessus. Déjà, les éruptions tardives de la période secondaire se caractérisent par une moindre généralisation. Enfin, dans les manifestations cutanées et sous-cutanées de la période tertiaire, cette tendance à la localisation est tout à fait frappante ; le nombre des tréponèmes dans les lésions est extrêmement faible, par rapport à ce que l'on constate au cours des éruptions secondaires ; la résistance des microorganismes est elle-même très diminuée, et l'on observe souvent des formes atypiques et dégénérées [Bosc (76) ; Doutrelepont et Grouven, Benda]. Au contraire, la réaction locale de l'organisme est portée à son maximum d'intensité ; elle dépasse même le but, et détruit non seulement les parasites, mais encore les tissus.

b. — *Migrations et sort du tréponème dans la syphilis héréditaire.*

Le tréponème, trouvé récemment dans l'ovule, chez l'hérédo-syphilitique, par Levaditi et Sauvage, n'a pu, jusqu'à ce jour, être découvert au niveau des cellules sexuelles mâles. Tout ce que l'on peut dire sur ce dernier point, c'est que Finger et Landsteiner (172) ont montré, par voie expérimentale, que le sperme d'un syphilitique pouvait être infectant pour le singe. Encore Hoffmann (255) a-t-il contesté récemment la valeur de ces expériences, et il n'a pu lui-même obtenir, dans de pareilles conditions, qu'un résultat négatif.

Par contre, le passage du tréponème de la mère à l'enfant, par voie sanguine, est aujourd'hui bien établi par la constatation du parasite dans le placenta maternel et fœtal. Les tréponèmes, d'ailleurs, ne font guère que traverser le placenta, organe beaucoup trop riche en sang pour leur être un lieu de séjour favorable, et arrivent dans le foie, où un grand nombre d'entre eux, la majorité sans doute, s'arrête et se multiplie avec une abondance telle, que certaines coupes microscopiques regorgent, en quelque sorte, de parasites. Ceux qui ne sont pas arrêtés dans la glande hépatique, emportés plus loin dans le courant circulatoire, sont disséminés par lui dans la plupart des organes et le revêtement cutané de l'embryon. La réalité de ce processus est démontrée par la présence des tréponèmes à l'intérieur, dans les parois, et à l'entour immédiat des vaisseaux sanguins, d'où ils se propagent dans les tissus voisins : tissus interstitiels et éléments nobles des parenchymes.

Les réactions défensives de l'organisme sont les mêmes que dans la syphilis acquise : mononucléose et sclérose. L'englobement des tréponèmes par les leucocytes, en particulier, a été bien observé par Levaditi (333), qui, dans un cas de pneumonie blanche, pour ne citer qu'un exemple, a vu la grande majorité des parasites intra-alvéolaires phagocytés par les gros mononucléaires, qui remplissaient ces alvéoles. Le fait qu'il s'agisse là d'un véritable acte phagocytaire, suivi d'une digestion des tréponèmes dans le protoplasma des macrophages, semble bien prouvé par les altérations, telles qu'état variqueux et transformation granuleuse, que présentent, dans ces conditions, les microorganismes. Plusieurs auteurs, s'appuyant sur la rareté relative des tréponèmes contenus dans la rate, font l'hypothèse qu'un rôle important appartient peut-être à cet organe dans la destruction des parasites [Radaeli (478); Entz (155); Levaditi (333)]. Ceci serait conforme à ce que l'on observe dans la spirillose des oies et des poules, ainsi que dans la fièvre récurrente, affections dans lesquelles la crise qui préside à la disparition des spirilles est due à une phagocytose intense des éléments spirilliens, s'opérant surtout dans la rate (Metchnikoff, Cantacuzène, Levaditi).

Trop souvent d'ailleurs, dans l'hérédo-syphilis, ces réactions défensives sont insuffisantes pour résister à l'infection généralisée et massive qui s'abat sur l'organisme, et l'enfant succombe avant d'avoir vu le jour.

CHAPITRE V

ACTION DU TRAITEMENT MERCURIEL SUR LE TRÉPONÈME

Les données que nous possédons aujourd'hui sur la manière dont le tréponème est influencé par le traitement mercuriel sont des plus contradictoires. Précisons tout d'abord que nous n'avons en vue ici que l'action *immédiate* de ce traitement. De même, en effet, qu'une cure mercurielle, nous le savons par la clinique, agit sur les accidents actuels et l'évolution générale de la maladie, mais ne guérit pas d'un seul coup la syphilis, de même le fait qu'un malade a été anciennement traité ne l'empêche nullement, dans les éléments éruptifs d'une poussée ultérieure, de présenter des tréponèmes qui ne diffèrent *morphologiquement* en rien de ceux que l'on observe chez des malades n'ayant jamais été soignés : meilleure preuve que la première cure n'avait pas détruit tous les parasites. La question est donc autre, et il s'agit simplement de savoir si l'administration du mercure à un malade atteint d'une éruption amène, d'une manière immédiate ou tout au moins rapide, dans les éléments de celle-ci, des modifications morphologiques, la diminution du nombre ou la disparition complète des tréponèmes qui y sont contenus. Et

c'est sur ce point qu'existent les différences de vues auxquelles nous faisions allusion tout à l'heure.

Les données que l'on peut recueillir à ce sujet sont de deux ordres. Les unes sont fournies par des observations de malades en cours de traitement, dans les lésions desquels la recherche du tréponème a été faite une seule fois, et ceci parce que le but poursuivi était simplement de savoir si le microorganisme de Schaudinn était présent ou non, et nullement — ou seulement de manière accessoire — quelle action exerçait sur lui le mercure. En d'autres termes, tel auteur étudie les lésions d'une série de syphilitiques au point de vue de l'existence du tréponème et publie ses résultats avec observations des malades. Il se trouve que parmi ces derniers un certain nombre sont signalés comme étant en cours de traitement et les autres non. Nous ne nous occupons que des premiers, principalement de ceux qui étaient soumis, depuis quelque temps déjà, à l'action du mercure, au moment où furent examinées leurs lésions, et notons le résultat de cet examen.

Or, dans ces conditions, s'il est vrai que le nombre des résultats négatifs ait été grand, celui des constatations positives reste encore, même par comparaison, remarquablement élevé. Voici, à ce sujet, quelques exemples. Le tréponème a été trouvé, par Brönnum (83), dans les chancres de deux malades, dont l'un avait déjà eu douze frictions mercurielles et l'autre dix; par Courtellemont, dans les plaques muqueuses d'un syphilitique soumis depuis un mois à l'ingestion quotidienne de trois pilules de 5 centigr. de protoiodure d'hydrargyre et de 2 gr. d'iodure de potas-

sium; par Dreyer et Tœpel, dans l'urine d'un néphritique, après une injection mercurielle et plusieurs frictions; par Flügel, dans une papule lenticulaire de la paroi abdominale, après injection de 15 centigr. de salicylate d'hydrargyre; par Galli-Valerio et Lassueur, en grande abondance, dans une papule érosive en voie de guérison, après injection de 20 centigr. de sublimé en sept piqûres; par Spitzer (559), chez de nombreux malades en cours de traitement et en particulier à l'ancienne place d'un chancre guéri, rouvert par un coït, chez un homme ayant terminé un mois auparavant une cure de seize injections de succinimide mercurique; par Levaditi et Sauvage [cf. aussi *in* Levaditi (333)], dans les lésions viscérales et cutanées d'un enfant de trois mois né d'une mère ayant été soumise au traitement (biiodure d'hydragyre et iodure de potassium) depuis le deuxième mois jusqu'à la fin de sa grossesse, etc.

La seconde catégorie de données pouvant contribuer à éclaircir le problème qui nous intéresse est représentée par des observations où l'on voit les lésions d'un même malade examinées d'abord avant le début du traitement, puis, à plusieurs reprises, à intervalles aussi réguliers que possible, au cours de ce dernier. Les observations appartenant à ce groupe donnent des résultats plus constants que celles de la catégorie précédente, et cela dans le sens d'une action positive très nette du mercure sur le tréponème. Nous avons été, croyons-nous, le premier à entreprendre des recherches dans cette voie, et demandons à rappeler brièvement ici les conditions dans lesquelles nous nous étions placé et les résultats que nous avons constatés [Lévy-Bing (345)].

Nous avons choisi une série de six malades, toutes des femmes, atteintes d'accidents syphilitiques secondaires de la vulve très contagieux et n'ayant jamais été traitées. Nous avons fait avant et pendant le traitement, à intervalles réguliers, des frottis avec de la sérosité recueillie sur les lésions, et dans les six cas sommes arrivé à cette conclusion que, sous l'influence du mercure, les tréponèmes et les spirochètes disparaissaient peu à peu des lésions, celles-ci moins rapidement que ceux-là.

Pour cinq malades, le traitement a consisté en injections intra-musculaires d'huile grise, à la dose de 7 à 8 centigr. d'Hg tous les six ou sept jours; la sixième malade a reçu des injections de biiodure d'Hg en solution aqueuse à la dose quotidienne de 2 centigr.

Nous avons constaté que le mercure exerce sur le tréponème une action véritablement spécifique et très rapide. Chez une malade non traitée, on trouve, en effet, dans les préparations, de très nombreux tréponèmes; six à sept jours après la première injection d'huile grise, ils deviennent déjà plus rares; une semaine après la deuxième injection, ils ont, en général, presque complètement disparu, alors que les *Sp. refringens*, quoique très diminués, sont encore nombreux.

Et il nous paraît bien que c'est sous l'influence du mercure, et du mercure seul, que le tréponème disparaît si rapidement, et non sous l'influence d'un processus naturel de guérison: d'abord parce que les lésions où nous ne retrouvions plus de tréponèmes étaient loin d'être guéries, beaucoup étaient encore érosives et suintantes; ensuite parce que d'autres malades, choisies par nous avec des accidents contagieux à peu près sem-

blables, mais non soumises au traitement mercuriel, examinées régulièrement pendant tout ce temps, continuaient à montrer, dans les préparations, le même nombre de tréponèmes et de spirochètes.

Des résultats que nous avons ainsi obtenus se rapprochent beaucoup ceux de Joanitescu et Galasescu. Ces observateurs ont étudié l'action, sur deux cas de chancre et six cas de syphilides papuleuses ou érosives, des injections de sublimé, faites par série de huit, à raison d'une injection de 3 centigr. tous les trois jours. Dans les huit observations, les injections furent suivies d'une diminution rapide du nombre des tréponèmes. Dans les trois premières, les examens microscopiques ne furent pas assez souvent répétés pour avoir permis de constater la disparition complète des parasites; mais, dans les cinq dernières, cette disparition fut constatée soit après la quatrième, soit après la cinquième injection.

Encore un exemple : Kowalewski trouve de nombreux tréponèmes dans un chancre de la paupière. Après la troisième injection, il lui est impossible d'en trouver un seul sur seize préparations; même résultat négatif dans un examen pratiqué après la sixième injection. D'autres auteurs ont encore rapporté des faits du même genre [Pollio et Fontana, Moncorvo (390); Wechselmann et Lœwenthal (604)], mais moins frappants que les précédents.

Nous n'avons parlé jusqu'ici de l'influence du mercure que sur l'existence même du tréponème. En exerce-t-il une également sur sa morphologie? Hoffmann (245), chez un malade infecté depuis huit mois et ayant eu deux cures mercurielles, a observé des

exemplaires de tréponèmes remarquablement courts; Fusco a remarqué que les formes longues qu'on trouvait au début du chancre, avant tout traitement, faisaient place à des formes très courtes, une fois que ce traitement était institué depuis une certaine période; Wechselmann et Lœwenthal (604), chez un malade soumis depuis quelque temps déjà à une cure de frictions, ont observé des tréponèmes de 3 à 4 μ de longueur et ne présentant que 2 à 4 spires; nous-même enfin, dans un cas où existaient avant tout traitement des tréponèmes très longs et très fortement colorés, les avons trouvés, six jours après la première injection d'huile grise, non seulement plus rares, mais encore moins longs et moins colorés; ce fait pourtant n'est pas entièrement probant, car la lésion avait été touchée à l'acide chromique au $^1/_{10}$ le jour même où avait été faite la piqûre.

En résumé, de toutes les données que nous venons d'exposer, il semble résulter que le traitement mercuriel est susceptible tantôt d'amener des modifications morphologiques ou la disparition du tréponème des lésions syphilitiques, tantôt de rester complètement inactif. Il y a là un fait dont la cause nous échappe encore. Nous ne savons pas davantage si le mercure, lorsqu'il se montre efficace, agit directement sur le microorganisme ou seulement de manière indirecte, en favorisant les réactions défensives de l'organisme. L'inconstance des résultats observés ne semble pas très favorable à la première hypothèse. Nous ignorons enfin si la disparition du tréponème, dans les cas où elle se manifeste sous l'action du mercure, est bien réelle, ou si le microorganisme ne prend pas simplement une

forme de repos sous laquelle il échappe aux investigations [1].

[1] A l'action du mercure sur le tréponème, du moment où l'on admet la signification étiologique de ce dernier, se rattache directement la question du traitement préventif de la syphilis par l'application locale de pommades hydrargyriques. On sait que MM. Metchnikoff et Roux, après avoir réussi treize fois sur treize à empêcher l'éclosion de la syphilis chez le singe par application de pommade au calomel au 1/3, accompagnée de frictions au point d'inoculation du virus et dans un délai de quelques heures après cette inoculation, ont tenté avec succès la même épreuve sur un étudiant en médecine qui s'y était volontairement soumis. Cependant Neisser, expérimentant de la même façon, obtenait 50 % d'échecs. D'après Metchnikoff (381), cette différence énorme dans les résultats obtenus s'explique parce que Neisser pratiquait des scarifications profondes, facilitant ainsi l'absorption rapide du virus, tandis que Metchnikoff et Roux, reproduisant ce qui s'observe dans les inoculations cutanées, se sont contentés d'inoculations superficielles.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

VALEUR ÉTIOLOGIQUE DE *TREPONEMA PALLIDUM* ÉTAT ACTUEL DE L'ÉTUDE DE CE MICROORGANISME

Les très nombreux travaux dont le tréponème a été l'objet, depuis sa découverte par Schaudinn et par Hoffmann en avril 1905, ont tendu presque tous, par des voies différentes, vers un but unique : élucider son rôle dans l'étiologie de la syphilis.

Les résultats acquis peuvent se résumer en les propositions suivantes :

1° Le tréponème a été trouvé dans toutes les variétés de lésions syphilitiques où il a été cherché, et cela dans la syphilis humaine acquise à ses trois stades, l'hérédo-syphilis et la syphilis expérimentale[1].

[1] Ces lésions sont les suivantes :

1° Syphilis humaine acquise.

a) *Stade primaire.* Chancre génital ou extra-génital ; lymphangite et adénite primitives; syphilomes d'auto-inoculation (Queyrat).

b) *Stade secondaire.* Toutes les variétés de syphilides cutanées (maculeuses, papuleuses, vésiculeuses ou pustuleuses, génitales ou extra-géni-

Il a, de plus, été décelé dans le sang circulant pendant la période secondaire de la syphilis acquise, et dans l'hérédo-syphilis.

Dans les lésions fermées, il existe toujours à l'état de pureté. Dans les lésions érosives ou ulcéreuses, il est souvent associé à d'autres microorganismes (bactéries ou spirochètes). Mais tandis que ces formes associées se cantonnent à la surface de la lésion, principalement dans l'exsudat qui la recouvre, et ne pénètrent plus profondément que d'une façon exceptionnelle (par exemple dans l'infection secondaire du ganglion satellite), le tréponème, au contraire, n'existe qu'en petit nombre à la surface de la lésion et se présente en quantités d'autant plus considérables qu'on le recherche plus loin dans la profondeur ; on le trouve alors à l'état pur. Dans la syphilis héréditaire on a observé une septicémie microbienne, surajoutée à l'infection

tales, suintantes ou sèches), et de syphilides muqueuses. Adénopathies secondaires.

Accidents tertiaires précoces : Surrénalite, néphrite.

c) *Stade tertiaire.* Infiltrations cutanées. Gommes fermées. Lésions ulcéreuses. Aortite. Artérite cérébrale.

2° Hérédo-syphilis. Syphilides cutanées (en particulier pemphigus). Syphilides muqueuses. Placenta. Cordon. Lésions viscérales (foie, capsules surrénales, poumons, rate, reins, pancréas, thyroïde, thymus, testicules, estomac, intestins, vaisseaux cérébraux et exsudat périvasculaire). Squelette.

3° Syphilis expérimentale. Chancre et lésions secondaires du singe, que le virus inoculé ait été d'origine humaine ou simienne. Lésions d'inoculation de la cornée du lapin.

généralisée par le tréponème ; ces cas sont l'infime minorité par rapport à ceux où cette dernière infection existait seule.

La fréquence avec laquelle le tréponème a été constaté dans les lésions syphilitiques est très élevée. Dans certaines statistiques elle atteint 100 %, quand il s'agit des diverses manifestations des périodes primaire et secondaire. Pour des motifs que nous avons longuement exposés, on est en droit d'attribuer au caractère imparfait de nos moyens d'investigations les insuccès observés.

2° Le tréponème n'a jamais pu être mis en évidence en dehors de la syphilis.

3° Les localisations du tréponème dans les lésions syphilitiques s'accordent de manière parfaite avec les données de l'anatomie pathologique ; ces lésions présentent, en particulier, des rapports étroits avec les lésions artérielles, les zones d'infiltration leucocytaire et d'hyperplasie conjonctive. Les localisations intra-cellulaires du parasite semblent être en rapport avec l'acuité des phénomènes d'insuffisance fonctionnelle présentés par les organes où on les observe.

4° Le traitement mercuriel, tout au moins dans un grand nombre de cas, exerce une influence évidente sur le tréponème, dont il amène rapidement la disparition des lésions syphilitiques.

Les résultats si importants à ce jour acquis, et que nous venons de résumer, nous donnent le droit de conclure, et nous dirons :

Dans toute la limite où l'on peut affirmer la spécificité étiologique d'un microorganisme que l'on ne sait ni cultiver, ni par suite inoculer à l'animal en culture pure,

on est en droit d'affirmer aujourd'hui la spécificité de TREPONEMA PALLIDUM *comme agent causal de la syphilis.* La légère restriction que comporte cet énoncé a surtout une valeur théorique. Le microorganisme de Schaudinn se trouve en effet, au point de vue qui nous intéresse, dans la même situation que l'hématozoaire de Laveran, le spirille d'Obermeier, le trypanosome de Castellani, que l'on ne savait pas cultiver, et dont le rôle étiologique respectivement dans le paludisme, la fièvre récurrente, la maladie du sommeil, ne fait de doute pour personne. On ne cultive pas davantage *Tr. equiperdum,* ce qui n'empêche pas de le regarder comme l'agent causal d'une affection du cheval qui présente de grandes analogies avec la syphilis, la dourine ou maladie du coït.

Relativement à la valeur diagnostique de *Tr. pallidum,* nous rappellerons simplement ici les conclusions que nous avons déjà été amené à énoncer au cours de cet ouvrage, quand nous écrivions que *sa présence était diagnostique de la syphilis, mais non son absence, de l'absence de cette affection.* Ceci ne signifie nullement, nous le savons, que le tréponème puisse manquer dans la syphilis, mais simplement qu'il peut échapper à nos moyens imparfaits d'investigations. Il est évident, d'ailleurs, qu'il y aura lieu d'attacher à un résultat négatif une valeur d'autant plus considérable que les différentes techniques auront été plus exactement suivies, que les examens auront été plus systématiquement faits et plus souvent répétés, que l'on aura eu recours enfin, non seulement à la méthode des coupes, mais encore à celle des inoculations.

Que si maintenant nous jetons un coup d'œil d'en-

semble sur l'état actuel de l'étude du tréponème, envisageant non seulement ce qui est acquis, mais encore, dans ce qui reste à acquérir, les points qui dès aujourd'hui sollicitent le plus vivement l'attention des chercheurs, voici ce que nous pouvons dire :

En ce qui concerne la *technique*, la méthode des imprégnations à l'argent a réalisé un progrès considérable, non seulement en ce qu'elle a permis de reprendre, en se plaçant au point de vue des localisations du tréponème, l'étude anatomo-pathologique de la syphilis, mais encore en révélant le nombre, souvent énorme, des parasites présents dans les diverses lésions examinées, ce dont la méthode des frottis n'avait pas permis de se rendre compte. Elle a, par contre, un gros inconvénient en pratique, qui est d'exiger beaucoup de temps. Il serait donc désirable que la méthode des frottis pût être perfectionnée de telle sorte, qu'elle mît en évidence un nombre beaucoup plus grand de parasites qu'elle le fait actuellement.

La *morphologie*, pour très étudiée qu'elle ait été, renferme encore bien des points obscurs, au premier rang desquels il convient de placer ceux qui se rapportent à l'appareil locomoteur (flagelles, membrane ondulante?), et à la structure fine du tréponème (noyau, corpuscules médians et terminaux, etc.). Indépendamment de l'intérêt intrinsèque qui s'attache à une telle étude, on peut supposer que, d'une morphologie mieux connue, sortiront des *caractères diagnostiques différentiels* plus précis entre *Tr. pallidum* et les espèces voisines.

De tous les problèmes à résoudre, celui auquel s'attache l'intérêt culminant, est le problème de la *culture*

du parasite. De l'instant où il sera résolu, en effet, ce serait non seulement la possibilité de démontrer, d'une manière définitive, la spécificité étiologique du tréponème par l'inoculation aux animaux, mais encore d'étudier ses propriétés biologiques et son évolution. Dans le domaine *biologique*, il est vrai, les expériences de Wassermann, Neisser et Bruck ont permis de révéler indirectement, chez le syphilitique, l'existence d'une toxine et d'une antitoxine spécifiques. Mais quel progrès ne serait pas réalisé, si l'on pouvait arriver à isoler des cultures cette toxine! En ce qui concerne, d'autre part, l'évolution du tréponème, ne voit-on pas l'intérêt immense qui s'attache, non seulement à la connaissance exacte de son ou de ses modes de multiplication, mais encore à celle des conditions dans lesquelles cette multiplication se trouve favorisée ou au contraire empêchée? Et si l'étude de cette évolution devait encore nous révéler l'existence de quelque forme évolutive du parasite aujourd'hui encore complètement inconnue, quel vaste champ ouvert aux investigations! Du jour enfin où les questions se rattachant à la morphologie et à l'évolution auront été élucidées, et de ce jour seulement, il sera possible de parler d'une manière moins incertaine qu'aujourd'hui de la *classification* du tréponème, ce qui est loin d'être d'un intérêt purement théorique, car il n'est nullement indifférent de savoir, au point de vue de diverses analogies à établir, si la syphilis doit être considérée comme une maladie bactérienne ou à protozoaires.

Le microorganisme de Schaudinn a été tant et tant de fois trouvé dans les lésions des périodes primaire et secondaire, qu'il n'y a vraiment plus guère lieu de

publier de nouveaux cas de ce genre. Nous n'en disons pas de même de sa recherche dans les lésions tertiaires (cutanées, sous-cutanées ou viscérales); ces dernières, en effet, n'ont encore donné lieu qu'à un petit nombre d'examens positifs, et leur étude présente au contraire un grand intérêt. Il sera nécessaire, en particulier, de profiter de l'autopsie de chaque syphilitique, pour chercher à accroître nos connaissances, encore restreintes, sur la présence du tréponème dans les organes de l'adulte. Dans cet ordre d'idées, le système nerveux, non seulement des syphilitiques, mais encore des parasyphilitiques, mérite une attention toute spéciale, en raison même des difficultés que comporte son examen, et des nombreux échecs — quelquefois assez inexplicables, quand il s'agit d'une lésion manifestement syphilitique et récente — auxquels celui-ci a donné lieu.

S'il est déjà du plus grand intérêt de mettre en évidence le tréponème là où il manifeste sa présence par des désordres cliniquement appréciables, de quelle importance ne serait pas la découverte des retraites où il se dissimule pendant les périodes silencieuses de la syphilis, et des causes qui, à d'autres moments, l'en chassent?

Des causes, d'ailleurs, qui, d'une manière générale, sont susceptibles d'exercer une influence sur son activité, que savons-nous? Voici la mieux connue de toutes, le mercure : comment s'expliquer que tantôt elle amène la disparition du tréponème des lésions syphilitiques, tantôt semble n'exercer sur lui aucune influence? Savons-nous seulement, quand elle se montre efficace, à quel mécanisme elle le doit? Non

seulement nous l'ignorons, mais nous sommes même incapables de dire si le tréponème disparaît réellement, ou s'il ne fait simplement que prendre une forme sous laquelle il échappe aux recherches...

A énumérer ainsi seulement les principaux problèmes qui, malgré quelque dix-huit mois d'un énorme et fructueux labeur, restent encore à résoudre, on peut juger du champ immense qu'offre à l'activité des chercheurs l'étude du tréponème. Pendant la période qui vient de s'écouler depuis la découverte de Schaudinn et Hoffmann, une grande partie de cette activité s'est employée en des recherches destinées à mettre en évidence la présence du tréponème dans les lésions syphilitiques, son absence en dehors d'elles, ceci en vue d'arriver à la démonstration de la spécificité étiologique du tréponème. Aujourd'hui que cette démonstration est aussi bien établie qu'elle peut l'être en attendant la découverte d'un mode de culture du microorganisme, pareil objet d'étude n'offre plus qu'un intérêt somme toute secondaire.

Culture du tréponème avec toutes les conséquences qui s'ensuivent, étude de son évolution, recherche du parasite dans l'organisme, non plus au moment des périodes éruptives, mais dans leurs intervalles, ajoutons encore mécanisme intime de l'action du mercure, voici les problèmes qui passent aujourd'hui au premier plan, et à l'étude de tel ou tel d'entre eux il ne semble pas douteux que les procédés expérimentaux soient appelés à prendre une part de jour en jour plus importante.

BIBLIOGRAPHIE [1 et 2]

1. Alexander (A.) — In : Hoffmann (245).

2. Almkwist (J.) et Jundell (I.). — Till fragan om *Spirochæte pallida* (Schaudinn-Hoffmann). *Allmänna Svenska Läkartstidningen,* v. 2, 1905, nº 25, p. 394-398. Anal. in *Dermatol. Centralbl.,* août 1905, nº 11, p. 345.

2 bis. André (C.). — En collab. avec Nicolas et Favre (418-420).

3. *Anonyme.* — A new *spirochæte* in syphilitic lesions, *Brit. med. Journ.,* 27 mai 1905, nº 2317, p. 1161-1162.

4. — — Syphilis and its cause. — A new outlook. *Med. News,* vol. 86, 17 juin 1905, nº 24, p. 1135.

5. — — Einige beim Menschen gefundene Spirochäten. *Med. Klin.,* 18 juin 1905, nº 28, p. 706, 1 pl. hors texte.

6. — — Dr Schaudinn on *Spirochæte pallida. Brit. med. Journ.,* 28 oct. 1905, nº 2239, p. 1138-1139.

1 Nous avons, dans cette bibliographie, fait usage des [ ] dans les deux cas suivants :

a. Quand deux auteurs ont communiqué à une société un travail fait en collaboration, nous avons mis entre [ ] le nom de celui des deux auteurs *qui n'a pas présenté personnellement* cette communication. Le nom hors crochets est donc celui de l'auteur qui a présenté en personne cette dernière. Nous avons eu recours à cette notation toutes les fois que nous avons trouvé placé sous un seul des deux noms une communication dans les premières lignes de laquelle est affirmée, d'une manière explicite, l'existence d'une collaboration.

b. Nous avons encore mis entre [ ] les titres de certaines publications, soit lorsqu'ils ne sont qu'une traduction du titre vrai, soit lorsque nous avons dû créer un titre de toutes pièces dans le cas de communication à une société, analysée sans titre dans quelque périodique.

2 Cette bibliographie contient tout ce qui a paru sur le *Treponema pallidum* en France et à l'étranger depuis la découverte de Schaudinn et Hoffmann (23 avril 1905) et est parvenu à notre connaissance jusqu'au 1er octobre 1906.

7. *Anonyme.* Spirochætes in yaws. *Brit. med. Journ.*, 18 nov. 1905, nº 2342, p. 1364.

8. — Giemsas stain. *Lancet*, 9 déc. 1905, p. 1714-1715.

9. — Comment faut-il appeler l'agent présumé de la syphilis? *Sem. méd.*, 27 déc. 1905, nº 52, p. 615-616.

10. — The etiology of syphilis. *Med. Record*, 6 janv. 1906, p. 21-22.

11. Archer e Silva. Discuss. après le rapport de Metchnikoff (380 *bis*).

12. *Article collectif.* Umfrage über die ätiologische Bedeutung der *Spirochæte pallida* und des *Cytorrhyctes luis* für die Syphilis. (Antworten : Jadassohn, Bayet, Bettmann, Düring, Wolters.) *Med. Klin.*, 3 déc. 1905, nº 52, p. 1342-1346.

13. Babes (V.) et Panea (J.). Ueber pathologische Veränderungen und *Spirochæte pallida* bei congenitaler Syphilis. *Berl. klin. Wchnschr.*, 10 juill. 1905, nº 28, p. 865-869.

14. — Ueber *Spirochæte pallida* bei congenitaler Syphilis. Nachtrag zu unserer Mitteilung, in nº 28 dieser Wochenschrift vom 10 Juli 1905. *Berl. klin. Wchnschr.*, 27 nov. 1905, nº 48, p. 1506.

15. Badin. In : Ferré (164).

16. — Recherche du spirochète pallida dans les lésions superficielles de la syphilis. *Th.* Bordeaux (déc. 1905 ou janv. 1906?).

16 bis. Baermann. En collab. av. Neisser et Halberstädter (410).

17. — In : Herxheimer et Opificius (237).

17 bis. Ballenger. En collab. av. Taylor (568).

18. Balzer (F.). Art. « Syphilis » in : *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique*, de Brouardel et Gilbert, fasc. VII, p. 147-149, 173, 221, 242, 276-277. Paris, 1906, J.-B. Baillière et fils.

18 bis. — Disc. après communic. Feuillié (165).

18 ter. — Disc. après communic. Widal et Ravaut (610).

18 quater. Bandi (I.). En collab. avec Simonelli (552-553 *bis*).

19. Bandi (I.) et Simonelli (F.). Sulla presenza dello spirochæte pallido nel sangue e nelle manifestazioni secondarie dei sifilitici. Nota preventiva. Communic. à la *R. Accademia dei Fisiocritici*; in *Gazz. d. Osped.*, Milano, 16 juill. 1905, nº 85, p. 884-885, et in :

Riforma med., Palermo. Napoli, 22 juill. 1905, n° 29, p. 791-792 [1].

19 bis. BANDI (I.) et SIMONELLI (F.). Même titre. Communic. à la *Societa medico-chirurgica* di Pavia, 14 juill. 1905; in *Gazz. d. Osped.*, Milano, 22 août 1905, p. 1063 [1].

20. — Ueber die Anwesenheit der *Spirochæte pallida* in sekundär syphilitischen Manifestationen und über die zu ihrem Nachweis angewendeten Färbungsmethoden. *Münch. med. Wchnschr.*, 29 août 1905, 2me sem., n° 35, p. 1168-1169.

21. — Ueber das Vorhandensein der *Spirochæte pallida* in Blute und in den sekundären Erscheinungen der Syphiliskranken. *Centralbl. f. Bakter.*, I Abt., Orig., Bd. XL, H. 1, 24 nov. 1905, p. 64-69 [1].

22. — [Présentation de préparations] *Accad. dei Fisiocritici*, 1905, session extraordinaire. Réf. de BANDI et SIMONELLI (23).

23. — Parasitismo cellulare nella sifilide. *Gazz. d. Osped.*, Milano, 13 mai 1906, n° 57, p. 595-596.

24. BANDLER (V.) Ueber Spirochaetenbefunde bei Syphilis. Sammelreferat. *Prager med. Wchnschr.*, 24 août 1905, n° 34, p. 475-477.

25. BAPTISTA. Discuss. après le rapp. de METCHNIKOFF (380 *bis*).

26. BARRAT (J. O. W.). [Présentation de préparation de *Spirochæte pallida* et de la spirochète du pian] *Pathol. Soc. of. London*, 5 déc. 1905. In : *Lancet*, 9 déc. 1905, p. 1688-1689.

27. BARTHÉLEMY. La grraande découverte du vrai microbe de la syphilis. *La Syphilis*, juin 1903, p. 401-417.

28. BAYET. La spirochète de la syphilis. *Journ. méd. de Bruxelles*, 22 juin 1605, n° 25, p. 385-389.

29. — Le spirille de la syphilis Etat de la question. *Bull. soc. roy. sc. méd. de Bruxelles*, 63e année [1905], n° 6.

30. — Sur le *Spirochæte pallida*. Même public., 1905, n° 7.

31. — Nouvelles recherches sur le *Spirochæte pallida* dans la syphilis. *Soc. cliniq. des hôp. de Bruxelles*, 8 juill. 1905. In : *Journ. méd. de Brux.*, 13 juill. 1905,

[1] Les articles 19, 19 *bis* et 21 sont identiques.

n° 28, p. 447; *Presse méd. belge*, 16 juill. 1905; *Policlinique*. Brux., v. 14, 1er août 1905, n° 15, p. 235.

32. BAYET. In : Enquête de la *Med. Klin.* Cf. Article collectif (12).

33. — Discuss. après communic. de BORDET (71 *bis*).

34. BAYET [et JACQUÉ]. L'état actuel de la question du spirille de la syphilis. *Soc. belge de dermat. et de syphiligr.*, 9 juill. 1905. In : *Journ. méd. de Brux.*, 27 juill. 1905, n° 30, p. 373, et *Bull. Soc. belge Derm.*, 5e année, n° 4, 9 juill. 1905.

35. BAYET et JACQUÉ. Le *Spirochæte pallida* de SCHAUDINN. *Rev. prat. des mal. cut.*, n° 8, août 1905, p. 263-? et n° 9. sept. 1905, p. 296-301.

36. BAZZICALUPO. Sulla etiologia della Sifilide (a proposito della spirochete di SCHAUDINN) *Gazz. internaz. di med.*, Napoli, 1905, VIII, p. 422.

37. BECK (S.). Vizsgálatok a *Spirochæte pallida* elöfordulásárol öröklött syphilisnél [Recherches sur la *Sp. pallida* présente dans la syphilis héréditaire]. *Gyermekorvos*, Budapest, 1905, 37-39.

37 bis. — Untersuchungen über das Vorkommen der *Spirochæta pallida* bei ererbter Syphilis. *Königl. Aertzlever*, 28 oct. 1905 [dans la discuss. après la communic. de Róna et Preis (506)]. In : *Budapesti Orvosi Ujság*, 21 déc. 1905, n° 51; anal. in *Pest. med.-chir. Press*, 29 avr. 1906, n° 17, col. 403.

38. BEER (A.) Ueber Beobachtungen an der lebenden *Spirochæta pallida*. *Berl. derm. Gesell.*, 3 juill. 1906. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 1906, n° 39.

38 bis. — En collab. avec HOFFMANN (259).

39. BEITZKE. Discuss. après communic. HOFFMANN (245).

40. — Ueber *Spirochæta pallida* bei angeborener Syphilis *Berl. klin. Wchnschr.*, 1906, n° 24.

41. BENDA (C.). [Présence de spirochètes dans un cas d'artérite cérébrale.] *Berl. med. Gesell.*, 4 juill. 1906. In : *Berl. klin. Wchnschr.*, 1906, n° 29, p. 989.

42. BERGER (F. R. M.). Zur Färbung der *Spirochæte pallida*. *Münch. med. Wchnschr.*, 1er mai 1906, n° 18, p. 862-863.

43. — Zur Kenntniss der *Spirochæte pallida*.

Dermat. Zeitschr., Bd. XIII, juin 1906, Heft 6, p. 401-409 ; 2 pl. hors texte.

43 bis. BERGERON (A.). En collab. avec NATTAN-LARRIER (405).

44. von BERGMANN. Disc. après communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

45. BÉRIEL et FAVRE. In : NICOLAS (414).

46. BERTARELLI. Sulla trasmissibilitá della sifilide nel coniglio. *R. Accad. di med. di Torino*, 16 mars 1906. Anal. in : *Gazz. d. Osped.*, Milano, 13 mai 1906, n° 57, p. 608.

46 bis. — [Transmission de la syphilis au lapin.] *Centralbl. f. Bakt.*, 2 juin 1906, I Abt. (Originale), t. XLI, fasc. 3, p. 420, av. fig. Anal. in : *Presse médic.*, 22 août 1906, n° 67, p. 539.

47. — [*Spirochæte pallida* et ostéochondrite.] *Centralbl. f. Bakt.*, 7 juill. 1906, I Abt. (Orig.), t. XLI, fasc. 6, p. 639, avec 1 pl. Anal. in : *Presse médic.*, 22 août 1906, n° 67, p. 539.

48. BERTARELLI et VOLPINO (G.). Ulteriori ricerche sulla presenza di *Spirochæte pallida* nelle sezioni di lesioni sifilitiche primarie, secundarie e terziarie. *R. Accad. di med. di Torino*, 12 janv. 1906. In : *Giorn. della R. Accad.*, etc., anno LXIX, janv.-févr. 1906, nos 1-2, p. 611.

48 bis. — Weitere Untersuchungen über die Gegenwart der *Spirochæte pallida* in den Schnitten primärer, sekundärer und tertiärer Syphilis. Avec 1 pl. hors texte. *Centralbl. f. Bakter.*, I Abt., Originale, Bd. XLI, Heft 1, p. 74-78.

49. BERTARELLI (E.), VOLPINO (G.) et BOVERO (R.). Ricerche sulla *Spirochæte pallida* SCHAUDINN nella sifilide. *Rivista d'Ig. e San. pubbl.*, anno XVI, n° 16, 16 août 1905, p. 561-572. Anal. in : *Bull. d'Inst. Pasteur*, n° 21, 15 nov. 1905, p. 881-882.

50. — Sullo *Spirochæte pallida* SCHAUDINN nella sifilide. *R. Accad. di med. di Torino*, 16 juin 1905. In : *Giorn. della R. Accad.*, etc., juill.-août 1905, nos 7-8, p. 38-39. *Discussion :* FOA.

51. — Untersuchungen über die *Spirochæte pallida* bei syphilis [1], avec 2 pl. *Centralbl. f. Bakter.* I Abt., Originale, Bd. XL, Heft 1, 24 nov. 1905, p. 56-64.

52. BERTIN et BRETON. Préparations de spirochètes décrites par

[1] Développement de la communication précédente.

Schaudinn et Hoffmann comme spécifiques des affections syphilitiques. *Soc. centr. de méd. du départ. du Nord.* In : *Echo méd. du Nord,* Lille, v. 9, 25 juin 1905, p. 306. *Discussion,* p. 306-307 : Surmont, Ingelrans, Breton.

53. Bettmann. — Disc. après la communic. de Neumann (413).

54. — In : Enquête de *Med. Klin.* Cf. Article collectif (12).

54 bis. Bevan. — In : Hirschberg (239).

55. Bezançon (F.) — Précis de microbiologie clinique, p. 262. Masson et Cie, Paris, 1906.

55 bis. Blanchard (L.-F.). — Le microbe de la syphilis (*Spirochæta pallida* Schaudinn). *Dauphiné méd.,* Grenoble, 1905, p. 181-183.

56. Blanchard (R.). — Spirilles, spirochètes et autres microorganismes à corps spiralé. *Sem. méd.,* 1er janv. 1906, no 1, p. 1-5, et *Arch. de parasitologie,* t. X, no 2, 1er mai 1906, p. 129-149.

57. Blaschko (A.). — Ueber Schnittfärbung von Spirochaeten nach Levaditi. *Berl. derm. Gesell.,* 23 janv. 1906. Anal. in : *Dermat. Centralbl.,* mars 1906, no 6, p. 191.

58. — Ueber Schnittfärbung von Spirochaeten. *Berl. derm. Gesell.,* 13 févr. 1906. Anal. in : *Arch. Dermat. u. Syphilis,* Bd. LXXX, Heft 1, 1906, p. 108.

59. — Discuss. après communic. de Buschke (93).

60. — Ueber Spirochätenbefunde im syphilitisch erkrankten Gewebe; avec 1 pl. hors texte. *Med. Klin.,* 1er avr. 1906, no 13, p. 335-339.

61. — Demonstrationem zur Kenntniss der *Spirochæte pallida*, IX. *Kongr. der deut. derm. Gesell.,* Berne, 12-14 sept. 1906.

62. Blumenthal. — Disc. après communic. de Hoffmann (245).

63. Bodin (E.). — *Spirochæte pallida* dans les lésions syphilitiques. *Soc. scient. et méd. de l'Ouest,* 7 juill. 1905; in : *Bull. de la Soc.,* etc., XIV, 1905, no 3, p. 311-314.

64. — *Spirochæte pallida* dans la syphilis héréditaire. *Soc. franç. de Dermat. et de Syph.,* 13 juill. 1905. In : *Ann. de la Soc.,* etc., no 7, juill. 1905, p. 616-619, et *Bull. de la Soc.,* etc., no 7, juill. 1905, p. 190-193. *Discussion :* Queyrat, Milian, Sabouraud, Bodin, Alex. Renault,

65. Bodin (E.). Discuss. après communic. de Queyrat, Levaditi et Feuillié (472).

66. — *Spirochæte pallida* dans la syphilis héréditaire. *Soc. franç. de Dermat. et de Syph.*, 7 déc. 1905, in : *Bull. de la Soc.*, etc., n° 9, déc. 1905, p. 319-322. *Discussion*, p. 322-323 : Alex. Renault, Bodin.

67. Böhme. *Spirochæte pallida. Mediz. Gesell. zu Chemnitz*, 20 déc. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 30 avr. 1906, n° 14, p. 672.

68. Boix (E.). A propos du microbe de la syphilis. *Arch. gén. de méd.*, ann. 82, 13 juin 1905, vol. 1, n° 24, p. 1515-1519.

69. Boltenstern (O. v.). Neuere Forschungen über Syphiliserreger und Syphilisübertragung auf Tiere : *Fortschr. der Mediz.*, Jahrg. 23, 1er nov. 1905, n° 31, p. 915-922, et 10 nov. 1905, n° 32, p. 947-956.

69 bis. Bonhoff. Ueber die Aetiologie der Syphilis. *Sitzungsberichte d. Gesell. z. Beford. d. ges. Naturwiss. zu Marburg*, 1905, p. 17-32.

70. Bordet (J.). Démonstration d'un spirille nouveau. *Soc. roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles. Bull.* de la séance du 1er mai 1905, 63e année, n° 5, p. 124.

71. — Le spirille syphilitique chez le chimpanzé (préparation de M. Metchnikoff). *Même publicat.*, p. 150.

71 bis. — Sur le spirille de la syphilis. *Soc. clin. des Hôp. de Bruxelles*, 10 juin 1905. In : *Journ. méd. de Bruxelles*, 15 juin 1905, n° 24, p. 379-380. *Discussion :* Bayet.

72. Bordet et Gengou. [Recherches inédites sur le microorganisme de la syphilis.] In : Metchnikoff et Roux (382).

73. Borne (E. W. von dem). Over het voorkommen van Spirochaeten bij frambœsia tropica. *Geneesk. Tijdschr. voor Nederlandisch-Indië*, Batavia, 1906, Deel XLVI, Aflevering 2, p. 86-93.

74. Borrel (A.). Cils et division transversale chez le spirille de la poule. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 20 janv. 1906, p. 138-141, avec 2 fig.

75. Borrel et Burnet. Procédé de diagnostic rapide des lésions syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 27 janv. 1906, p. 232-214.

76. Bosc (F. J.). Recherches sur l'étiologie, la pathogénie

et le traitement de la syphilis. *Montpellier médical,* t. XXI, n° 27, 2 juill. 1905, p. 1-19.

77. Bosc (F. J.). *Treponema pallidum* (Schaudinn) dans les lésions de syphilis héréditaire. Formes de dégénérescence des tréponèmes et leur ressemblance avec *Spirochæte refringens. C. R. Soc. Biol.,* t. LX, séance du 18 févr. 1906, p. 338-340.

78. — Gommes syphilitiques et tréponèmes. Structure générale et signification des gommes. *C. R. Soc. Biol.,* t. LX, séance du 17 févr. 1906, p. 340-342.

78 bis. Bousfield. En collab. avec Harvey (223).

78 ter. Bovero. En collab. avec Bertarelli et Volpino (49, 50, 51).

78 quater. Brandt. Ueber die *Spirochæte pallida. Mediz. Ge. zu Marburg,* 30 nov. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.,* 1906, n° 11, p. 530.

79. Brandweiner (A.). Ueber den gegenwärtigen Stand der Spirochätenfrage. *Wienn. kl. Wchnschr.,* 22 mars 1906, n° 12, p. 339-340.

79 bis. Braunstein. In : Tchlenoff (569).

79 ter. Breton. En collab. avec Bertin (52).

80. Bricka. Recherche du spirochète de Schaudinn dans un chancre syphilitique. *Comité méd. des Bouches-du-Rhône,* juin 1905. In : *Recueil des Actes du comité,* etc., 1905-1906.

81. Brindeau. En collab. avec Nattan-Larrier (406-407).

82. Brönnum (A.). Et Tilfælde af kongeint Syfilis med Paavisning af *Spirochæte pallida;* Lever og Milt. *Hospitalstidende,* Copenhague, 19 juill. 1905, n° 29, p. 667-670, 1 fig.

83. — Undersögelser over *Spirochæte pallida* Forekomst ved Syfilis. *Medicinsk Selskab,* 28 nov. 1905 ; *Hospitalstidende,* Copenhague, 3 janv. 1906, n° 1, p. 20-26.

84. Brönnum (A.) et Ellermann (V.). *Spirochæte pallida* i Milten af et Syfilitisk Foster. *Hospitalst.,* Copenh., 27 sept. 1905, n° 39, p. 918-921.

85. — *Spirochæte pallida* in den inneren Organen bei Syphilis hereditaria. *Deut. med. Wchnschr.,* 2 nov. 1905, n° 44, p. 1757-1758.

86. Brüning. Demonstration zweier Affen mit syphilitischen Primäraffekten an den Augenlidern. *Gesell. der Charité-Aerzte in Berlin,* 15 févr. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.,* 20 févr. 1906, n° 8, p. 386.

87. Bunch (J.-L.) *Spirochæte* in syphilis. *Brit. Journ. of Dermat.*, London, nov. 1905, n° 11, p. 412-416.

88. Burnet (Et.). Le spirochète de la syphilis (*Spirochæte pallida* Schaudinn). Morphologie et classification. *Ann. de Dermat. et de Syphil.*, t. VI, n° 1905, p. 833-846, 3 fig.

88 bis. — En collab. avec Borrel (75).

88 ter. — En collab. avec Thibierge et Ravaut (580).

89. Burnet (Et.) et Vincent (C.). Topographie du *Spirochæte pallida* Schaudinn dans les coupes de chancre syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, séance du 18 nov. 1905, p. 474-475.

90. Buschke (A.). [Spirochètes dans les organes internes d'un enfant hérédo-syphilitique. Présentation de préparation.] Demonstrationsabend im Krankenhause am Urban (Berlin), vom 11 mai 1905. In : *Med. Klin.*, 21 mai 1905, n° 24, p. 612. *Discussion :* Hoffmann.

91. — Discussion après la communic. de Schaudinn et Hoffmann (530).

92. — Schnitte durch syphilitische Organe. *Verein für innere Mediz., in Berlin*, 18 déc. 1905. In : *Berl. klin. Wchnschr.*, 1er janv. 1906, n° 1, p. 25.

93. — [Présentat. de préparations; lésions d'hérédo-syphilis (spirochètes); lésions d'artérite cérébrale (pas de spirochètes).] *Berl. derm. Gesell.*, 13 févr. 1906. In : *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, LXXX Bd., Heft 1, 1906, p. 108-109.
Discussion, p. 109-111, Blaschko, Lesser, Rosenthal.

94. — Mikroskopische Demonstrationen aus dem Gebiete der Syphilidologie. *IX. Kongr. der deutsch. dermat. Gesell.*, Berne, 12-14 sept. 1906.

95. Buschke (A.) et Fischer (W.). Ueber das Vorkommen von Spirochäten in inneren Organen eines syphilitischen Kindes. Demonstr. von Präparaten auf dem Aerzteabend... am Urban, am 11 mai 1905 [cf. Buschke (90)]. *Deut. med. Wchnschr.*, 1905, n° 20, p 791-792.

96. — Nachtrag zu unserem Aufsatz : Ueber das Vorkommen..., etc. (cf. ci-dessus). *Deut. med. Wchnschr.*, 25 mai 1905, n° 21, p. 839.

97. — Ueber die Lagerung der *Spirochæte pallida* im Gewebe. *Berl. kl. Wchnschr.*,

1er janv. 1906, nº 1, p. 67. [Préparat. présentées le 14 déc. à la réunion des méd. de l'Urban, et le 18 déc. au Verein für innere Mediz., cf. Buschke (92).]

98. Buschke (A.) et Fischer (W.). Weitere Beobachtungen über *Spirochæte pallida*. *Berl. derm. Gesell.*, 14 févr. 1906. In *Berl. kl. Wchnschr.*, 26 mars 1906, nº 13, p. 383-387.

99. — Ein Fall von Myocarditis syphilitica bei hereditärer Lues mit Spirochätenbefund. *Deut. med. Wchnschr.*, 10 mai 1906, nº 19, p. 752-755.

100. — Weitere Erfahrungen über *Spirochæte pallida*. *IX. Kongr. der Deut. Dermat. Gesell.*, Berne, 12-14 sept. 1906.

100 bis. — Ueber die Beziehungen der *Spirochæte pallida* zur kongenitalen Syphilis, nebst einigen Bemerkungen über ihre Lagerung im Gewebe bei akquirierter Lues. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1906, Bd. LXXXII, Heft 1, p. 63-110; avec une bibliographie de 298 numéros, allant jusqu'à mai 1906, et 2 planches hors texte, partiellement en couleurs.

101. Bushnell (F.-G.). *Spirochæte pallida* and Leishmann-Donovan-bodies. *Lancet*, 9 déc. 1905, nº 4293, p. 1728.

102. Bussières (B. des). La famille du microbe de la syphilis. *Journ. des Accoucheurs*. Reproduit in *La Syphilis*, avr. 1906, nº 4, p. 299-303.

103. — L'agent de la syphilis. *Journ. des Accoucheurs*, 1er juill. 1906, nº 7, p. 8-9.

104. Bütschli (O.). Bemerkung zu der Mitteilung von F. Schaudinn über *Spirochæte pallida* (Siehe diese Wochenschrift 1905, nº 42) [1]. *Deut. med. Wchnschr.*, 11 janv. 1906, nº 2, p. 71-72 [cf. la réponse de Schaudinn, à la référence Schaudinn (525)].

105. Campana (R.). Dei morbi sifilitici e venerei. Trattato per studenti e medici pratici. Unione Tipograf. editr., Torino, 1906. Anal. in : *Nuov. riv. clin.-terap.*, Napoli, mars 1906, nº 3, p. 167-168.

106. Carini (A.). Le nuove richerche sperimentali e microbiologiche sulla sifilide. *Riv. d'Ig. e San. pubbl.*, Ann. 16, 1905, nº 13, p. 437-446.

[1] Voy. à la réf. Schaudinn (522).

106 bis. Casagrandi (O.) et de Luca. Se nei filtrati di manifestationi sifilitiche ottenuti attraverso candele Berkefeld communi, V. N. W., Chamberland, F., si trovi l'agente dell' infezione. *Annal. d'igiene sperim.*, vol. XVI, 1906, p. 23-48.

106 ter. — Tentativi di profilassi e terapia antisifilitica con filtrati amicrobici di manifestazioni sifilitiche e con siero cane trattato con i filtrati stessi. *Annal. d'igiene sperim.*, vol. XVI, 1906, p. 49-66.

107. Castellani (A.). On the presence of spirochætes in two cases of ulcerated parangi (yaws). *Brit. med. Assoc.*, Leicester, juill. 1905. In : *Brit. med. Journ.*, 11 nov. 1905, nº 2341, p. 1280, 1 fig.

108. — Cité in : Anonyme (7).

109. — Further observations of parangi (yaws). *Brit. med. Journ.*, 18 nov. 1905, p. 1330-1331, 2 fig.

110. — Spirochaetes in yaws. *Brit. med. Journ.*, 25 nov. 1905, nº 2343, p. 1430.

111. — Is yaws Syphilis? *Journ. of. Tropic. Med.*, London, 1er janv. 1906, nº 1, p. 1-4.

112. — Untersuchungen über Framboesia tropica (Yaws). *Deut. med. Wochenschr.*, 25 janv. 1906, nº 4, p. 132-134, 3 fig.

112 bis. Chevitz. En collab. avec Thomsen (582).

112 ter. Cipollina. En collab. avec Risso (503, 504).

113. Clarke (J.-J.). A note on syphilis and cancer, etc. and on some protozoa. *Brit. med. Journ.*, 2 juin 1906, p. 1274-1276, 4 fig.

113 bis. Clausen. En collab. avec Greef (209 *bis*).

114. Courmont (J.). Précis de bactériologie, 3e édit. O. Doin, Paris, 1906.

115. Courtellemont. De la valeur du *Spirochæte pallida* dans le diagnostic de la syphilis. *Soc. méd. d'Amiens*, 2 août 1905. In : *Nord médic.*, 1er nov. 1905, nº 266, p. 245-247.

116. Csiky (M.). *Spirochæte pallida* leletek luesnél [... dans la syphilis]. *Budapesti Orvosi Ujsàg*, 9 nov. 1905, nº 45. Anal. in : *Pester med.-chir. Presse*, 18 mars 1906, nº 11, col. 255.

117. — *Spirochæte pallida* in syphilitischen Gebilden. *Aertztlich-naturwiss. Sect. Siebenbürger Museum-Vereins*, 27 oct. 1905. In : *Pester med.-chir. Presse*, 7 janv. 1906, nº 1, col. 5-9.

117 bis. CUBE (F. von). En collab. avec KIOLEMENOGLOU (290).

117 ter. — Discuss. après la communic. de PLOEGER (456).

118. — Ueber das Vorkommen der *Spirochæte pallida* (Schaudinn) bei Syphilis. *Aertztl. Verein in Stuttgart*, 7 déc. 1905. In: *Deut. med. Wchnsch.*, 22 mars 1906, n° 12, p. 488.

118 bis. CURSCHMANN. Discuss. après commun. de LINSER (347 *bis*).

119. DALOUS (E.). Le *Spirochæte pallida* de MM. SCHAUDINN et HOFFMANN, et la bactériologie de la syphilis. *Journ. des mal. cut. et syph.*, 6e série, t. XVII, juill. 1905, p. 481-489.

119 bis. DARRÉ. En collab. avec LEVADITI et NOBÉCOURT (339).

119 ter. DANZIGER (F.). Ueber Spirochaetenbefunde bei hereditärer Syphilis. *Inaug.-Diss.*, Leipzig. Bruno Georgi. In-8°, 35 p.

120. DAVIDSOHN (C.). Spirochœtenfärbung mit Kresylviolett. *Charité-Gesellsch.*, 20 juill. 1905. In: *Berl. klin. Wochenschr.*, 31 juill. 1905, n° 31, p. 985-986.

121. DEGUY et GUILLAUMIN. *Microscopie clinique*, p. 241-242, Masson et Cie, Paris, 1906.

121 bis. DELBANCO (E.). Discuss. après communic. de MERK (377).

122. — Zuschrift an die Redaktion. *Dermat. Zeitschr.*, Bd. XIII, janv. 1906, Helft 1, p. 74.

123. DÉSORMEAUX (R.). Préservation des nourrices et des nourrissons contre la syphilis. *Th.* Paris, juin 1906, 88 p.

124. DETRE (L.). Discuss. après communic. de RÓNA et PREIS (506).

125. DIAS DE BARROS. Discuss. après communic. de MONCORVO (390).

126. — Discuss. après communic. de MONCORVO (391).

127. DOEHLE (P.). Ueber Blutbefunde bei Syphilis, Masern und Pocken. *Med. Klin.*, 21 mai 1905, n° 24, p. 590-592, 6 fig.

128. DOERR. In : KRAUS (296).

129. DOHI. [Une récente découverte relative à la cause de la syphilis.] *Sei-i-Kwai* M. J., Tokio, 1905, XXIV, n° 285, p. 14-20.

130. — [Les spirochètes comme cause de la syphilis.] *Tokio Jji-Shinshi*, Tokio, 1905, 2139-2143, 1 pl.

131. DOHI (K.) et TANAKA (T.). Ueber *Spirochæte pallida.* (En Japonais.) *Dermato-urol., Gesell. in Tokio*, 2 déc. 1905. In : *Japanische Zeitschr.*

f. Dermatol. u. Urol., Tokio, févr. 1906, vol. VI, fasc. I, p. 59-60. *Discussion :* Okamura.

132. Doutrelepont. Ueber die von Schaudinn und Hoffmann in syphilistichen Krankheitsprodukten gefundenen Spirochäten (*Spirochæte pallida*) [cf. Grouven et Fabry (213)]. *Sitznugsber. der Niederrh. Gesell. f. Nat. u. Heilk., in Bonn*, 19 juin 1905. Anal. in : *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd LXXX, Helft 2, 1906, p. 284.

133. — Ueber *Spirochæte pallida. Même public.*, 11 déc. 1905.

134. — *Spirochæte pallida* im gefärbten Schnittpräparat. *Même publ.*, 19 févr. 1906.

135. — Demonstration nach Levaditi gefärbter Spirochäten-Schnittpräparate. *Versam. niederrhein.-westfälisch. Dermatologen zu Düsseldorf*, 8 avr. 1906. Réf. de Doutrelepont et Grouven (136).

136. Doutrelepont et Grouven. Ueber den Nachweis von Spirochæte in tertiär-syphilitischen Produkten. *Deut. med. Wchuschr.*, 1906, nº 23.

137. — Ergebnisse in der Aetiologie der Syphilis (*Spirochæte pallida*). *IX. Kongr. der Deut. derm. Gesell.*, Berne, 12-14 septembre 1906.

138. Dreyer. [Présentation de préparations.] In discuss. après communic. de Hoffmann (250).

139. Dreyer et Tœpel. *Spirochæte pallida* in Urin bei syphilitischer Nephritis. *Dermat. Centralbl.*, Berlin, mars 1906, nº 6, p. 172-173.

140. Dudgeon (L.-S.). The staining reactions of the Spirochætæ found in syphilitic lesions. *Lancet*, nº 4277, 19 août 1905, p. 522-523.

141. — The presence of the *Spirochæte pallida* in syphilitic lesions. *Lancet*, 10 mars 1906, nº 4306, p. 669-670.

142. v. Düring. In : Enquête de *Med. Klin.* Cf. Article collectif (12).

142 bis. Ellis (A.-G.). The relation of *Spirochæte pallida* to syphilis. A cortical review of recent investigations. *Amer. med.*, 1906, nº 1, 37-39.

143. Erhmann. Disc. après communic. de Spitzer (558).

144. — Disc. après communic. de Kraus (296).

145. — Disc. après communic. de Mucha et Scherber (395).

146. — Disc. après communic. de Lipschütz et Reines (485).

147. EHRMANN. Ueber Endo- und Perilymphangitis syphilitica. *Wien. d rm. Gesell.*, 7 et 21 février 1906. In : *Wien. kl. Wchnschr.*, nº 10, 8 mars 1906, p. 290-291, et nº 13, 29 mars 1906. p. 394.

148. — [Tréponèmes pâles dégénérés dans la lymphangite syphilitique primitive]. *K. k. Gesell. der Aerzte in Wien.*, 18 mai 1906; in : *Wien. kl. Wchnschr.*, 24 mai 1906, nº 21, p. 647.

149. — Zur Topographie der *Spirochæte pallida* in der krustös werdenden Papel. *Dermat. Zeitschr.*, juin 1906, fasc. 6, p. 393-400; 1 pl. hors texte.

150. — [Présence des spirochètes au sein des filets nerveux englobés dans des plaques de sclérose syphilitique de la verge.] *K. k. Gesell. der Aerzte in Wien.*, 1er juin 1906. Anal. in *Presse méd.*. 13 juin 1906, nº 47, p. 376.

150 bis. — Ueber Befunde von *Spirochæte pallida* in der Nerven des Präputiums bei syphilitischer Initialsklerose. *Deut. med. Wchnschr.*, 1906, nº 28.

151. — Die Phagozytose und die Degenerationsformen der *Spirochæte pallida* in Primäraffekt und Lymphstrang. *Gesell. d. Aerzte in Wien*, 18 mai 1906. In : *Wien. klin. Wchnschr.*, 1906, nº 27.

152. ELIZALDE (E. de) et WERNICKE (R.-F.). Sobre la presencia del *Spirochæte pallida* en las lesiones sifiliticas. *Seman. med.*, Buenos-Ayres, 24 août 1905, nº 34, p. 844-846. Anal. in : *Bull. d'Inst. Pasteur*, nº 21, 15 nov. 1905, p. 883-884.

152 bis. ELLERMANN (V.). En collab. avec BRÖNNUM (84, 85).

153. ENGELBRECHT. In : MULZER (403).

154. ENTZ (B). In : VOLK [et SCHIFFMANN] (596).

155. — Ueber das Vorkommen der *Spirochæte pallida* bei kongenitaler Syphilis. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1906, Bd. LXXXI, Helft 1, p. 79-103, 2 pl. hors texte.

156. ENTZ et FELDMANN. *Spirochæte pallida* bujakóros sreovek goresöi meterelteiben. *Orvosi Hetilap.*, 4 sr. 2610, 1906, 20/I.

157. EPSTEIN. In disc. après communic. NEUBERGER (411).

158. ESDRA. [Présentation de préparations de produits syphilitiques avec *Spirochaete pallida*.] *Accad. med. di Roma*, séance du 25 juin 1905. In : *Policlinico*, Sez. prat., Roma, 16 juill. 1905, fasc. 29, p. 910.

159. Ewing. — In : Mac Kee (286), et in disc. après commun. de Goldhorn (206).

159 bis. Fabry (H.). — En collab. avec Grouven (213).

159 ter. Fabry (J.). — En collab. avec Kirsch (291).

160. Fanoni (A.). — A preliminary report upon the *Spirochæte* of syphilis. *Med. News*, 7 oct. 1905, vol. 87, nº 15, p. 678-679.

161. — — The *Spirochæte pallida* in syphilis. *New-York med. Journ.*, 4 nov. 1905, vol. LXXXII, nº 19, p. 944-950.

162. — — Lo *Spirochæte pallida* nella sifilide. *Riforma med.*, Palermo-Napoli, anno XXI, 1905, nº 49, p. 1361-1362.

162 bis. Favre (M.). — En collab. avec Bériel (45).

162 ter. — — En collab. avec Nicolas (415-417) et avec Nicolas et André (418-420).

162 quater. Feldmann (I.). — En collab. avec Entz (156).

163. — — *Spirochaeta pallida* in den Organen und im Blute eines syphilitischen Neugeborenen. *Ungar. med. Presse*, Budapest, 1906, XI, 28.

164. Ferré. — Recherches sur la présence du *Spirochæte* de Schaudinn dans les lésions superficielles de la syphilis. *Réun. biol. de Bordeaux*, 9 janv. 1906; in : *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1906, t. LX, nº 2, p. 97-98.

164 bis. Feuillié (E.). — En collab. avec Queyrat (469) et avec Queyrat et Levaditi (472).

165. — — Localisations du *Spirochaete pallida* chez un fœtus hérédo-syphilitique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 9 mars 1906, p. 275-278. *Discussion :* Balzer.

166. Ficker. — In : Hoffmann (246).

167. Finger (E.). — Discuss. après communic. de Spitzer (558).

168. — — Discuss. après communic. de Kraus (297).

169. — — Discuss. après communic. de Merk (378).

170. — — In : Enquête de *Med. Klin.* Cf. Article collectif (12).

171. — — Die neuere ätiologische und experimentelle Syphilisforschung. *Vienna americ. med. Assoc.*, 16 mars 1906. In : *Wien. med. Presse*, 6 mai 1906, nº 18, p. 958-963.

172. Finger (E.) et Landsteiner (K.). — Fortsetzung der Untersuchungen über Syphilisimpfungen an Affen. *Kais. Akad. der Wissensch. in Wien, mathemat.-naturw. Klasse*, 7 déc. 1905. In : *Akad. Anzeiger*, nº 25.

172 bis. Fischer (W.). — En collab. avec Buschke (95-100 *bis*).

173. Fitzgerald (J.-G.). The significance of *Spirochæte* in Syphilis. *Canad. Pract. and Rev.*, Toronto, 1906, XXXI, 1-4.

174. Flexner (S.). The Etiology of Syphilis. *New-York Acad. of med.*, 19 oct. 1905. In : *Med. News*, 9 déc. 1905, vol. 87, nº 24, p. 1105-1114.

175. — Discuss. après la communic. de Goldhorn (206).

176. Flexner (S.) et Noguchi (H.). On the occurrence of *Spirochæte pallida* Schaudinn, in Syphilis. *Med. News*, 17 juin 1905, vol. 86, nº 24, p. 1145-1146.

177. Flügel (K.). Weitere Spirochätenbefunde bei Syphilis. *Deut. med. Wchnschr.*, 2 nov. 1905, nº 44, p. 1754-1757.

178. Foà. Discuss. après communic. de Bertarelli, Volpino et Bovero (50).

178 bis. Fontana. En collab. avec Pollio (459).

179. Fraenkel (C.). Ueber das Vorkommen der *Spirochæte pallida* bei Syphilis. *Münch. med. Wchnschr.*, 13 juin 1905, nº 24, p. 1129-1130.

180. Fraenkel (E.). Discuss. après communic. de Reuter (491).

181. François (P.). Le microbe de la syphilis: *Spirochæte pallida* de Schaudinn et Hoffmann. *Ann. de la Soc. méd. d'Anvers*, juill.-août 1905, LXVII, p. 107-110.

181 bis. Friedenthal (H.). Ueber Spirochætenbefunde bei Karzinom und Syphilis. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1906, nº 37.

182. Frohwein (F.). Demonstration von Spirochätenpräparaten. *Physiol. Verein in Kiel*, 20 nov. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 3 avr. 1906, nº 14, p. 676.

183. — Spirochätenbefunde im Gewebe. *Med. Klin.*, Bd. II, nº 17, 29 avr. 1906. p. 439-442.

184. Frosch. In : Pielicke (451).

185. Frosh. Cité par Shennan (543 *bis*)[1].

186. Funck (M.). Les nouvelles méthodes de coloration de la chromatine. *Journ. méd. de Bruxelles*, 1er juin 1905, nº 22, p. 337-340.

187. Fusco (G.). Su alcuni caratteri morfologici et sulla colorazione della *Spirochæte pallida*. *Nuov. rivista clin.-terap.*, Napoli, févr. 1906, nº 2, p. 74-81.

188. Gabritchewsky Cité par Tchlenoff (570).

1 Les références bibliographiques données par Shennan (543 *bis*) pour Frosh sont erronées.

188 bis. Galasescu (P.). En collab. avec Ioanitescu (268).
189. Galewski. Disc. après communic. de Merk (378).
190. — Disc. après communic. de Werther (609).
191. Galli-Valerio et Lassueur (A.) Sur la présence de spirochètes dans les lésions syphilitiques. *Soc. vaudoise de méd.*, 29 juin 1905. In : *Rev. méd. de Suisse romande,* juill. 1905, p. 487-494, 1 fig.
192. Ganzer. Uber Spirochaeten im Munde. *Berl. Tierärztl. Wchnschr.,* 1905, nó 48, p. 808.
193. Garcia (P.-J.). *Spirochæte pallida* Schaudinn. *I Rev. de centro estud. de med.,* Buenos-Aires, 1905, IV, 241.
193 bis. Garra. En collab. avec Marzocchi (367).
194. Gastou (P.). La syphilis héréditaire et l'hérédité syphilitique. *Rapp. au XVe Congr. internat. de méd.,* Lisbonne, 19-26 avr. 1906, Corbeil, 1906. Crété. In-8o. Anal. in : *Presse méd.,* 28 avr. 1906, no 34, p. 275. *Discussion :* Hallopeau.
194 bis. Geets. En collab. avec Leuriaux (326).
195. Giemsa (G.). Färbemethoden für Malariaparasiten. Vorläufige Mitteilung. *Centratbl. f. Bakt.,* vol. XXI, I Abt., Orig., no 9, 5 avr. 1902, p. 429-430.
196. — Färbemethoden für Malariaparasiten. *Centralbt. f. Bakt.,* vol. XXXII, I Abt, Orig., no 4, 25 août 1902, p. 307-313.
197. — Ein Vereinfachung und Vervollkommung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung. *Cent. f. Bakt.,* I Abt., Orig., vol. XXXVII, Heft 2, 1904, p. 308-311.
198. — Coloration des protozoaires (Remarques sur la publication de M. F. Marino, portant le même titre, *Ann. d'Inst. Pasteur,* 1904, 761)[1]. *Ann. d'Inst. Pasteur,* mai 1905, no 5, p. 346-350.
199. — Bemerkungen zur Färbung der *Spirochaeta pallida* (Schaudinn). *Deut. med. Wchnschr.,* 29 juin 1905, no 26, p. 1026-1027[2].
200. — Erwiderung zu vorstehenden Bemerkungen [Réponse à Thesing (576)]. *Deut. med. Wchnschr.,* 10 août 1905, no 32, p. 1279-1280.

[1] Cf. Marino (362).
[2] Cf. réponse de Thesing à la réf. : Thesing (576).

201. Gierke (E.). [Présentation de spirochètes sur des coupes d'organes d'enfant hérédo-syphilitique.] *Verein Freiburger Aerzte,* 19 janv. 1906. Réf. de Gierke (202).

202. — Das Verhältniss zwischen Spirochaeten und den Organen kongenital syphilitischer Kinder. *Münch. med. Wchnschr.,* 27 févr. 1906, n° 9, p. 393-396.

202 bis. Girard. En collab. avec Veillon (591).

203. Glas (E.). Demonstration der *Spirochæte pallida* aus einer Zahnfleischsklerose. *Wien. laryng. Gesell.,* 8 nov. 1905. In : *Wien. kl. Wchnschr.,* 11 janv. 1906, n° 2, p. 56.

204. — [Tonsilarsklerose. Differentialdiagnose gegenüber Angina ulcera membranacea Vincenti] *Wien. laryng. Gesellsch.,* 7 févr. 1906. In : *Wien. klin. Wchnschr.,* 15 mars 1906, n° 11, p. 322.

204 bis. — Ueber *Spirochæte pallida. Inaug.-Diss.,* Leipzig, 1906.

205. Goldhorn (L.-B.). [Méthode simple pour la recherche bactériologique du *Spirochæte pallida* de la syphilis.] *Post-Graduat,* févr. 1906. Anal. in : *Gaz. des Hôp.,* 1906, p. 477.

206. — *Path____. Soc. of New-York,* 1906. Réf. de Mac Kee (286). *Discussion :* Ewing, Flexner.

207. Gonder. In : Schaudinn et Hoffmann (528 et 530).

208. Gordon. Contribution to the study of syphilitic spirochætas in cerebrospinal fluid. *Amer. med.,* Philadelphie, 22 juill. 1905, vol. X, n° 4, p. 155.

208 bis. Gossner. *Spirochæte pallida. Deut. militärärztl. Zeitschr.,* 1906, Heft 5.

209. Greeff. Discuss. après la comm. de Kowalewski (295).

209 bis. Greeff et Clausen. [*Spirochæte pallida* dans la kératite expérimentale.] *Deut. med. Wchnschr.,* 6 sept. 1906, n° 36.

210. Gregoropoulos (G.). Περὶ τοῦ μικροβίου τῆς συφίλιδος. Ἰατρικὴ πρόοδος, Ἐν Σύρῳ, 1905, x, 265-267.

211. Grön (K.). Den Schaudinn-Hoffmannske syfilisprotozoe (*Spirochæte pallida* Schaudinn). *Tidsskrift for den norske laegeforening,* 1905, n° 12, p. 419.

211 bis. Grimbert (L.). En collab avec Guiart (215).

212. Grouven (C.). Disc. après communic. de Merk (378).

212 bis. — En collab. avec Doutrelepont (136, 137).

213. GROUVEN (C.) et FABRY (H.). Spirochäten bei Syphilis. *Deut. med. Wchnschr.*, 14 sept. 1905, nº 27, p. 1469-1470, 1 fig.

214. GRUNBAUM (A.-S.) et SMEDLEY (R.-D.). Note on the transmissibility of syphilis to apes. *Brit. med. Journ.*, 17 mars 1906, nº 2359, p. 607, 2 fig.

215. GUIART (J.) et GRIMBERT (L.). Diagnostic clinique, microscopique et parasitologique. Paris, 1906, F.-R. de Rudeval, p. 633-635.

215 bis. GUILLAUMIN. En collab. avec DEGUY (121).

216. GUSZMANN (J.). A Schaudinn-féle *Spirochæte pallida. Orvosi Hetilap*, 30 juill. 1905, nº 31, p. 544-546.

217. — Discuss. après comm. de RÓNA et PREIS (506).

217 bis. HALBERSTÄDTER. En collab. avec NEISSER et BAERMANN (410).

217 ter. HALLE. En collab. avec HOFFMANN (260).

218. HALLOPEAU. Disc. après rapp. de GASTOU (194).

219. — Disc. après comm. de METCHNIKOFF et ROUX (384).

220. — Disc. après rapp. de METCHNIKOFF (380 *bis*).

220 bis. — Arguments en faveur de l'évolution du *Treponema pallidum* dans l'organisme de l'homme et des grands singes. *Assoc. franç. pour l'avancement des sciences*, Congr. de Lyon, 2 août 1906 ; in : *Ann. des mal. vénér.*, oct. 1906, nº 3, p. 169-176.

221. HAMMACHER (J.-F. M.). Over de *Spirochæte pallida. Med. Weekbl. von Noord en Zuid. Nederland*, Amsterdam, v. 12, 1905-1906, nº 25.

222. HARVEY (D.). A note on the staining of *Spirochæte pallida. Journ. of Roy. Army Med. Corps.*, v. 5, 1905, p. 409-411.

223. HARVEY (D.) et BOUSFIELD (L.). Note on the Spirochætæ found in the syphilis. *Même public.*, v. 5, 1905, p. 263.

224. HASLUND (P.). *Spirochæte pallida*, SCHAUDINN. *Nord. Tiddskrift f. Terapi*, Copenhague, 1904-1905, III, fasc. 12, p. 383-387.

225. HAVAS (A.). Disc. après RÓNA et PREIS (506).

226. HEIDINGSFELD (M.-L.) et MARKLEY (A.-J.). *Spirochæte pallida*. A preliminary report on the new microbe of syphilis. *Cincinnati Soc. for med. Research*, nov. 1905. In : *Lancet-Clinic.*, Cincinnati, 25 nov. 1905, nº 22, p. 608-611.

227. HELLER (J.) et RABINOVITSCH (Lydia). Einige Mitteilungen über die praktisch-diagnostische Verwertbarkeit der Untersuchung auf *Spirochæte pallida. Med. Klin.*, Bd. II, nº 28, 15 juill. 1906, p. 735-737.

228. Herrman (Ch.). A note on the *Spirochæte pallida, New-York med. Journ.*, 9 déc. 1905, vol. LXXXII, nº 24, p. 1205-1207.

229. Herxheimer (K.). [Demonstrationen]. *Aerztlich. Verein in Frankfurt a. M.* In : *Med. Klin.*, 2 juill. 1905, nº 30, p. 765.

230. — Ueber die Beziehungen der *Spirochæte pallida* zur Syphilis. *Med. Klin.*, 16 juill. 1905, nº 32, p. 797-798.

231. — Zur Kenntniss der *Spirochæte pallida. Münch. med. Wchnschr.*, 26 sept. 1905, nº 39, p. 1861-1862, 1 pl. en noir.

232. — *Frankf. ärztl. Verein.*, 2 oct. 1905. Réf. de Herxheimer et Löser (236).

233. — *Spirochæte pallida* im Gewebe. *Aerztl. Ver. in Frankfurt a. M.*, 15 janv. 1906. *Deut. med. Wchnschr.*, 12 avr. 1906, nº 15, p. 606.

234. — Lues maligna und *Spirochæte pallida, IX. Kongr. der Deut. dermat. Gesellsch.*, Berne, 12-14 sept. 1906.

235. Herxheimer (K.) et Hübner (H.). Ueber Darstellungsweise und Befund der bei Lues vorkommenden *Spirochæte pallida. Deut. med. Wchnschr.*, 19 juin 1905, nº 26, p. 1023-1026.

236. Herxheimer (K.) et Löser. Ueber den Bau der *Spirochæte pallida. Münch. med. Wchnschr.*, 14 nov. 1905, nº 46, p. 2212-2213, 5 fig. en noir.

237. Herxheimer (K.) et Opificius (Marie). Weitere Mitteilungen über die *Spirochæte pallida* [*Treponema* Schaudinn]. *Münch. med. Wchnschr.*, 13 févr. 1906, nº 7, p. 310-312, 7 fig.

238. Hewlett (R.-T.). *Spirochæte* or *Spirochæta* : a question of nomenclature. *Brit. med. Journ.*, 16 déc. 1905, nº 2346, p. 1616.

239. Hirschberg (L.-K.). The method of Giemsa for staining the *Spirochæta pallida. Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 7 oct. 1905, 2e sess., p. 1086.

240. Hirtz [1]. A propos du *Treponema pallidum* Schaudinn. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 30 mars 1906, p. 330.

241. Hoffmann (E.). Disc. après communic. de Buschke (90).

242. — Disc. après communic. de Schaudinn et Hoffmann (530).

243. — Nachtrag zu der Arbeit von F. Schaudinn und E. Hoffmann über *Spirochæte pal-*

[1] Malgré son titre, cette communication est complètement étrangère au tréponème.

lida bei Syphilis, etc.[1]. *Berl. klin. Wchnschr.*, 5 juin 1905, nº 23, p. 726.

244. HOFFMANN (E.). Ueber das Vorkommen von Spirochaeten bei ulcerierten Carcinomen. *Berl. klin. Wchnschr.*, 10 juill. 1906, nº 28, p. 880.

245. — Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der *Spirochæte pallida* bei Syphilis. *Gesell. der Charité-Aerzte*, 8 juin 1905. In: *Berl. klin. Wchnschr.*, 7 août 1905, nº 32, p. 1022-1024, 2 fig. *Discussion*, p. 1024-1025 : BLUMENTHAL, LOEWENTHAL, BEITZKE, HOFFMANN.

246. — Ueber die *Spirochæte pallida*. *Deut. med. Wchnschr.*, 26 oct. 1905, nº 43, p. 1710-1713.

247. — Discuss. après communic. de RECKZEH (484).

248. — *Spirochæte pallida* bei einem mit Blut geimpften Makaken. *Berl. klin. Wchnschr.*. 13 nov. 1905, nº 46, p. 1450-1451.

249. — Demonstration von Präparaten der *Spirochæte pallida* in Schnitten der Placenta, der Lunge und einer Papel. *Gesell. Charité-Aerzte*, 7 déc. 1905. In: *Berl. klin. Wchnschr.*, 5 févr. 1906, nº 6, p. 175-176.

250. — Weitere Mitteilungen über *Spirochæte pallida* mit Demonstration. *Berl. Dermat. Gesell.*, 12 déc. 1905. In: *Dermat. Zeitschr.*, Bd. XIII, Heft 3, mars 1906, p. 221-224[2]. *Discussion*, p. 227-228 : DREYER, PIELICKE, HOFFMANN.

251. — [Syphilis communiquée aux singes par injection de sang ou de suc ganglionnaire.] *Ver. f. innere Med. in Berlin*, 18 déc. 1905. In: *Bert. klin. Wchnschr.*, 1er janv. 1906, nº 1, p. 25.

252. — Experimentelle Untersuchungen über die Infectiosität des syphilitischen Blutes. *Deut. med. Wchnschr.*, 29 mars 1906, nº 13, p. 496-499[3].

253. — Discuss. après communic. de SCHULZE (537).

254. — Discuss. après communic. de NEISSER (410 *bis*).

255. — Mitteilungen und Demonstrationen über

1 Cf. Schaudinn et Hoffmann (530).
2 Communication sensiblement analogue à la précédente (249).
3 D'après la communication du 18 déc. au *Ver. f. innere Med.* (251), mais plus étendue.

experimentelle Syphilis, *Spirochæte pallida* und andere Spirochaetenarten. *Freie Vereinig. für Mikrob.*, 9 juin 1906, et *Berl. Dermat. Gesell.*, 3 juill. 1906. In : *Dermat. Zeitschr.*, Bd XIII, Heft 8, août 1906, p. 561-565.

256. HOFFMANN (E.). Fritz SCHAUDINN. *Deut. med. Wchnschr.*, 1906, n° 27. Reprod. in : *Arch. Dermat. u. Syphilis*, Bd. LXXXI, Heft 1, 1906, p. 170-172[1].

257. — Ueber dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse von der Aetiologie der Syphilis. *IX. Kongr. der Deut. Dermat. Gesell.*, *Berne*, séance du 13 sept. 1906.

258. — En collab. avec SCHAUDINN (528-530).

259. HOFFMANN (E.) et BEER (A.). Weitere Mitteilungen über den Nachweis der *Spirochæte pallida* im Gewebe. *Zwanglose Demonstrationsgesell. in Berlin*, 30 mars 1906. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 31 mai 1906, n° 22, p. 869-872, 2 fig.

260. HOFFMANN (E.) et HALLE (A.). Ueber eine bessere Darstellungsart der *Spirochæte pallida* im Ausstrich. *Freie Vereinig. f. Mikrobiol.*, Berlin, 9 juin 1906, *Münch. med. Wchnschr.*, 1906, n° 31.

261. HOFFMANN (E.) et v. PROWAZEK (S). Untersuchungen über die Balanitis-und Mundspirochäten. *Freie Vereinig. f. Mikrobiol.*, 9 juin 1906. In : *Centralbl. f. Bakter.*, I Abt., Orig., Bd. XLI, 1906, Heft 7, p. 741-744, et Heft 8, p. 818-821 ; 1 pl. de microphotogrammes.

262. HORAND (R.). Les *Spirochætes* de SCHAUDINN et HOFFMANN et les formes évolutives de l'hémoprotiste de la Syphilis. *Soc. nat. de méd. de Lyon*, 22 mai 1905. In : *Lyon méd.*, 4 juin 1905, n° 23, p. 1223-1229. Même article in : *Belgiq. méd.*, Gand-Haarlem, 1905, XII, p. 279-282.

263. — Présentation de préparations des *Spirochætes* de SCHAUDINN et HOFFMANN. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 6 juin 1905. In : *Lyon méd.*, 10 juin 1905, n° 25, p. 1371.

263 bis. HÜBNER (H.). En collab. avec HERXHEIMER (235).

264. — Ueber den jetzigen Stand unserer Kenntnisse von der *Spirochæte pallida*. *Aertzl. Ver. zu Frankfurt a. M.*, 4 sept. 1905.

[1] Article nécrologique.

Dermat. Zeitschr., 1906, Bd. XII, Heft 11, p. 718-730.

264 bis. HÜBNER (H.). Neuere Arbeiten über die *Spirochæte pallida*. Bericht über das zweite Halbjahr nach der Entdeckung. October 1905 bis april 1906. *Dermat. Zeitschr.*, 1906, Bd. XIII, Heft 9, p. 617-636; avec une bibliographie de 220 numéros.

265. HUEBSCHMANN (P.). Hérédo-Syphilis et Spirochètes de SCHAUDINN. *Soc. méd. de Genève*, 6 juin 1906. Anal. in : *Presse méd.*, 28 juill. 1906, n° 60, p. 481. *Discussion :* OLTRAMARE.

266. — Beziehungen zwischen *Spirochæte pallida* und Organerkrankungen bei Syphilis congenita. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1906, n° 24.

266 bis. HUNT. En collab. avec RICHARDS (193-394).

267. INGELRANS. Discuss. après communic. de BERTIN et BRETON (52).

268. IOANITESCU (G.) et GALASESCU (P.). Influenta tratamentului mercurial si în special a injectiunilor de sublimat asupra Spirochetei palide a lui SCHAUDINN. *Spitalul*, déc. 1905, n° 23-24, p. 657-662.

269. IVANOFF (V.-V.). [La Spirochète de SCHAUDINN et ses rapports avec la syphilis.] *Izviest. Imp. Voyenno-Med. Akad.*, St-Pétersbourg, 1905, XL, p. 55-66.

270. J. Die *Spirochæte pallida* als Erreger der Syphilis. *Repert. de prakt. Med.*, Leipzig, 1905, II, p. 352-355.

271. JACQUÉ (L.). Le Spirochète de la syphilis. *Journ. méd. de Bruxelles*, 29 juin 1905, n° 26, p. 406-407.

272. — En collab. avec BAYET (34-35).

273. JACQUET (L.) et SEVIN. Recherches sur le spirille de SCHAUDINN dans les accidents tertiaires. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 19 mai 1905, p. 420.

274. JACQUET (L.) [et SEVIN]. Discuss. après communic. de LAUNOIS et LAEDERICH (315).

274 bis. JACQUET (L.) [et SÉZARY]. Discuss. après communic. de LAUNOIS et LAEDERICH (315).

275. JACQUET (L.) et SÉZARY. Surrénalite syphilitique de l'adulte. Présence du tréponème pâle. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 23 mars 1906, p. 314-319, 1 fig.

276. JADASSOHN. In : Enquête de *Méd. klin.*, cf. Article collectif (12).

277. JAGLE. In : MAC KEE (286).

278. JAMBON (A.). In : NICOLAS (414).

278 bis. JAMBON (A.). Le *Treponema pallidum* de SCHAUDINN dans les tissus des hérédo-syphilitiques. *Province méd.*, 6 oct. 1906, nº 40.

279. JENSEN (V.). Om Fund af *Spirochæte pallida* (SCHAUDINN) *Hospitalst.*, Copenhague, 21 juin 1905, nº 25, p. 559-565, 1 fig.

280. JESIONEK. In : KIOLEMENOGLOU et von CUBE (290).

281. — Discuss. après la communic. de PLOEGER (456).

282. — In : HOFFMANN (250).

282 bis. JOLTRAIN. En collab. avec QUEYRAT (470).

283. JONG (S.-I. de). [A propos d'un travail de BERTARELLI, VOLPINO et BOVERO (51).] *Presse méd.*, 3 févr. 1906, nº 10, p. 79 [1].

284. JORIO (M. di). Le piu importanti e recenti ricerche sulla sifilide. *Gazz. internaz. di med.*, Napoli, 1905, VIII, p. 395-400.

284 bis. JUNDELL. En collab. avec ALMKWIST (2).

285. JULIUSBERG et KAISER. [Coloration des Spirochètes sur coupes congelées.] In : NEISSER (410 *bis*).

285 bis. KAISER. En collab. avec JULIUSBERG (285).

286. KEE (G. Mac). The *Spirochæte pallida* in syphilis, with special reference to Goldhorn's rapid staining method. *New-York med. Journ.*, t. LXXXIII, 24 mars 1906, nº 12, p. 588-592, 2 fig.

287. KEENAN (C.-B.). *Spirochæte pallida. Montreal M. J.* 1905, XXXIV, p. 889.

288. KIEWIET de JONGE. [Procédé de coloration.] In : NEISSER, BAERMANN et HALBERSTÄDTER (410).

289. KIMLA (R.). *Spirochæte pallida* (SCHAUDINN-HOFFMANN) a jeji vyznam pro aetiologii syfilis. *Casopis lékaru ceskych*, Prague, 1905, 21 oct., nº 43, p. 1204-1206; 28 oct., nº 44, p. 1234-1238; 4 nov., nº 45, p. 1272-1276.

290. KIOLEMENOGLOU (B.) et von CUBE (F.). *Spirochæte pallida* (SCHAUDINN) und Syphilis. *Münch. med Wchnschr.*, 4 juill. 1905, nº 27, p. 1275-1276.

291. KIRSCH [et FABRY (J.)]. Ueber *Spirochæte pallida* bei Syphilis. *Wissench. Sitz. der Aerzte. Ver. Dortmund*, sept. 1904. Anal. in : *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, Bd. LXXVIII, Heft 1, 1906, p. 147.

292. KLINGMÜLLER. Discuss. après communic. de SIEBERT (546).

293. KOLB. Discuss. après communic. de NEUBERGER (411).

[1] De JONG analyse le travail en question, et, à ce propos, donne incidemment le résultat de son observation personnelle.

294. KOPP. Discuss. après communic. de PLŒGER (456).

295. KOWALEWSKI. Ueber Primäraffekt am Lid mit Demonstration von Spirochäten. *Berl. ophl. Gesell.*, 16 nov. 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 28 déc. 1905, n° 52, p. 2098-2101. *Discussion* (Voy. *Berl. klin. Wochenschr.*, 5 févr. 1906, n° 6, p. 180-181) : SCHULZE, GREEFF.

295 bis. KRAUS (A.). Untersuchungen über *Spirochæte pallida*. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1906, Bd. LXXXII, Heft 1, p. 39-48.

296. KRAUS (R.). Ueber die ätiologische Bedeutung der *Spirochæte pallida*. *K. k. Gesell. der Aerzte in Wien*, 26 mai 1905. In : *Wien. kl. Wchnschr.*, 1er juin 1905, n° 22, p. 592-593. *Discussion*, p. 593-594 : PALTAUF, VOLK, EHRMANN, LIPSCHÜTZ, OPPENHEIM.

297. — Zur Ætiologie, Pathologie und experimentellen Therapie der Syphilis. *Abteil. f. Dermat. u. Syph. der 77. Versamml. deut. Naturforscher u. Aerzte in Meran*, 26 sept. 1905. In : *Wien. kl. Wchnschr.*, 12 oct. 1905, n° 41, p. 1052-1055. *Discussion* (Voy. : *Dermatol. Zeitschr.*, Bd. XII, 1905, Heft 11, p. 767-773) : FINGER, OPPENHEIM [et SACHS], TOMASCZEWSKI, MERK, SPITZER, RILLE, KRAUS.

298. — Discuss. après communic. de MERK (378).

299. KRAUS (R.) et PRANTSCHOFF (A.). Ueber das konstante Vorkommen der *Spirochæta pallida* in syphilitischen Gewebe bei Menschen und Affen. *Wien. klin. Wchnschr.*, 14 sept. 1905, n° 37, p. 941-943.

300. KRAUSS. Discuss. après communic. SIEBERT (546).

301. KREIBICH. Zur ätiologischen Therapie der Syphilis (Kraus-Spitzer). Spirochätenbefunde. *Wien. kl. Wchnschr.*, 22 févr. 1906, n° 8, p. 199-200.

302. KRIENITZ. Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *Deut. med. Wchnschr.*, 31 mai 1906, n° 22, p. 872.

303. KRZYSZTALOWICZ (FR.) et SIEDLECKI (M.). [Présentation de préparations de *Spirochæte pallida*.] *Towarz. lekarsk. krakowskie*, 5 juill. 1905. In : *Przeglad lekarski*, 18 nov. 1905, n° 46, p. 735.

304. — Krętek blady Schaudinna w zmianach kilowych. [Spirille pâle de SCHAUDINN

dans les lésions syphilitiques.] *Przeglad lek.*, 5 août 1905, nº 31, p. 497-500, 1 fig. Anal. in : *Bull. de l'Inst. Pasteur*, nº 21, 15 nov. 1905, p. 880-881

305. KRZYSZTALOWICZ (Fr.) et SIEDLECKI (M.). *Spirochæta pallida* SCHAUDINN in syphilitischen Erscheinungen. *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, Bd. XLI, nº 6, 15 sept. 1905, p. 231-240, 1 fig.

306. — Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de *Spirochæte pallida* SCHAUD. (O budowie i rozwoju *Spirochæte pallida* SCHAUD.). *Bull. de l'Acad. des Sc. de Cracovie, classe des Sc. math. et nat.*, séance du 6 nov. 1905, p. 713-728, 1 fig. en noir dans le texte, 1 pl. en coul. hors texte. — Reprod. in : *Rev. pratiq. des mal. cut., syph. et vénér.*, Paris, 5e année, nº 2, févr. 1906, p. 43-56 [1].

306 bis. — [Rapports de *Treponema pallidum* avec les différentes périodes de la syphilis.] *Przegl. lekarski*, 1906, nº 17.

307. L. (M.). Techniques pour la coloration des spirilles. *Presse méd.*, 24 mai 1905, nº 41, p. 324.

308. LAEDERICH (L.) En collab. avec LAUNOIS (315).

309. LANDSTEINER (R.). En collab. avec FINGER (172).

310. — [Présentation de préparations de *Spirochæte pallida* sur coupes.] *K. k. Gesell. der Aerzte in Wien*, 15 déc. 1905. In : *Wien kl. Wchnschr.*, 21 déc. 1905, nº 51, p. 1367.

311. LANE (J.-E.). A review of some recent work of syphilis. *Practitioner*, v. 75, août 1905, 2e sem., nº 2, p. 193-202.

312. LASSAR (O.). Discuss. après communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

313. — Ueber neuere Protozoen-Befunde. *Dermat. Zeitschr.*, juin 1905, nº 6, p. 418-422. Lassar (personnellement) : p. 422 [2].

314. — Discuss. après communic. de SIEGEL (549).

314 bis. LASSUEUR. En collab. avec GALLI-VALERIO (191).

315. LAUNOIS (P.-E.) et LÆDERICH (L.). Association de spirilles et de bacilles fusiformes de Vincent dans un chancre syphilitique à tendance phagédénique.

[1] Dans cette reproduction, la planche originale n'a été tirée qu'en noir.

[2] Les pages 418-422 sont consacrées à l'analyse des travaux de SIEGEL, SCHAUDINN et HOFFMANN et DŒHLE : à ces analyses font suite, p. 422, quelques appréciations personnelles de LASSAR sur le rôle des protozoaires en pathologie.

Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris, séance du 30 juin 1905, p. 601-603. *Discussion*, p. 603-604 : VINCENT, JACQUET (citant ses collaborateurs SEVIN et SÉZARY, LAUNOIS).

315 bis. LAVERAN. [A propos de la classification du tréponème.] Cité in : Anonyme (9).

315 ter. LEFEBVRE. [Recherches sur la syphilis]. *Journ. méd. de Bruxelles*. 1906, nº 14.

316. LEGRAIN (E.). Le microbe de la syphilis et l'hématozoaire de LAVERAN. *La Syphilis*, sept. 1905, p. 682-683.

317. LEHMANN. Die neueste Forschung über Infektionskrankheiten. *Landesversamml. des bayer. Medizinalbeamtver. in Würzburg*, 2-3 juin 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.* 13 juin 1905, nº 24, p. 1171.

318. LEINER (K.). [Demonstration von SCHAUDINNsche Spirochæten in Pemphigusinhalt eines hereditär-syphilitischen Kindes.] *Gesell. f. innere med. u. Kinderheilk., in Wien.*, 15 juin 1905. In : *Wien. kl. Wchnschr.*, 20 juill. 1905, nº 29, p. 791.

319. LENNAN (A. Mac). [Sur *Sp. pall.* et *Cyt. luis*, avec présentation de préparations.] *Glascow med.-chir. Soc.*, 1er déc. 1905. In : *Lancet*, 16 déc. 1905, p. 1776.

320. — A preliminary note upon the *Cytorrhyctes luis* (SIEGEL) and the *Spirochæte pallida* (SCHAUDINN). *Brit. med. Journ.*, 3 févr. 1906, nº 2353, p. 258.

321. — On the *Spirochæte pallida* and its variations. *Brit. med. Journ.*, 12 mai 1906, nº 2367, p. 1090-1095, 11 fig.

322. LE SOURD. En collab. avec THIBIERGE et RAVAUT (581).

323. LESSER (E.). [Démonstration] *Gesellsch. der Charité-Aerzte*, 8 juin 1905. In : *Med. Klin.*, 18 juin 1905, nº 28, p. 717.

324. — Discuss. après communic. de NEISSER (410 *bis*).

325. — Discuss. après communic. de BUSCHKE (93).

326. LEURIAUX et GEETS. Culture du *Treponema pallidum* de SCHAUDINN. *Centralbl. f. Bakter.*, 1906, I Abt. (Orig.). vol. XLI, fasc. 6, p. 684, avec figures. *Anal. in Presse méd.*, 25 août 1906, nº 68, p. 547.

327. LEVADITI (C.). [Préparations de spirochètes provenant du liquide des vésicules de pemphigus d'un enfant hérédo-syphilitique.] *Acad.*

de méd., 16 mai 1905. In : *Presse méd.*, 17 mai 1906, nº 39, p. 312.

328. LEVADITI (C.). Syphilis congénitale et *Spirochæte pallida* SCHAUDINN. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, séance du 20 mai 1905, p. 845-847.

329. — Même titre. *Presse méd.*, 31 mai 1905, nº 43, p. 337-338.

330. — Sur la coloration du *Spirochæte pallida* SCHAUDINN dans les coupes. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, séance du 20 oct. 1905, p. 326-327.

331. — L'histologie pathologique de l'hérédo-syphilis dans ses rapports avec le *Spirochæte pallida* SCHAUDINN. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, 28 oct. 1905, p. 342-344.

332. — A propos de l'imprégnation au nitrate d'argent des spirochètes sur coupes. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 13 janv. 1906, p. 67-68.

333. — L'histologie pathologique de la syphilis héréditaire dans ses rapports avec le *Spirochæte pallida. Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 janv. 1905, nº 1, p. 41-68, avec 2 planches en coul.

334. — Morphologie et culture du *Spirochæte refringens. C. R. Soc. Biol.*, séance du 28 juill. 1906.

334 bis. — En collab. avec QUEYRAT (471), QUEYRAT et FEUILLIÉ (472), SAUVAGE (518), WALLICH (600).

335. LEVADITI (C.) et MANOUÉLIAN. Histologie pathologique des accidents syphilitiques primaires et secondaires chez l'homme, dans ses rapports avec le *Spirochæte pallida. C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, séance du 25 nov. 1905, p. 527-529.

336. — Histologie pathologique du chancre syphilitique du singe dans ses rapports avec le *Spirochæte pallida. C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, séance du 25 nov. 1905, p. 529-531.

337. — Nouvelle méthode rapide pour la coloration des spirochètes sur coupes. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 20 janv. 1906, p. 134-136.

338. — Histologie pathologique de la syphilis expérimentale du singe dans ses rapports avec le *Spirochæte pallida* (seconde note). *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 10 févr. 1906, p. 304-306.

339. LEVADITI (C.), NOBÉCOURT et DARRÉ. Syphilis congénitale et *Spirochæte pallida* SCHAUDINN. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, séance du 17 juin 1905, p. 1021-1023.

340. LEVADITI (C.) et PETRESCO (G.-Z.). Passage du *Spirochæte pallida* dans le liquide de vésicatoire. *Presse méd.*, 30 sept. 1905, n° 78, p. 617-618.

341. LEVADITI (C.) et SALMON (P.). Localisations du spirochète dans un cas de syphilis héréditaire. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, séance du 18 nov. 1905, p. 465-466.

342. LEVADITI (C.) et SAUVAGE. Sur un cas de syphilis héréditaire tardive avec présence du *Spirochæte pallida* dans les viscères. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, 28 oct. 1905, p. 344-346.

342 bis. — Pénétration du *Treponema pallidum* dans l'ovule. *Acad. des sciences*, 15 oct. 1906. Anal. in : *Presse méd.*, 24 oct. 1906, n° 85, p. 684.

343. LÉVY-BING (A.). Des moyens de coloration du *Spirochæte pallida*. *Bull. méd.*, 24 juin 1905, n° 49, p. 572-573.

344. — Recherche du *Spirochæte pallida* dans le sang des syphilitiques. *Bull. méd.*, 5 juill. 1905, n° 52, p. 604-605.

345. — Action du mercure sur les *Spirochætes* en général et sur le *pallida* en particulier. *Bull. méd.*, 12 juill. 1905, n° 54, p. 631-632.

345 bis. — La pommade au calomel peut-elle prévenir l'inoculation de la syphilis ? *Ann. des mal. vénér.*, sept. 1906, n° 3, p. 115-121.

346. LÉVY-FRANCKEL. Erythème pemphigoïde d'origine mercurielle. *Journ. des Pratic.*, 26 mai 1906, n° 21, p. 327-328.

347. LEWANDOWSKI. [Mise en évidence du tréponème dans l'adénite cubitale.] Cité par : JADASSOHN (276).

347 bis. LINSER. Demonstration von Präparaten der *Spirochæte pallida*. *Mediz.-Naturwiss. Verein zu Tübingen, mediz. Sitzung*, 18 juin 1906. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 25 sept. 1906, n° 39. *Discussion* : CURSCHMANN.

348. LIPSCHÜTZ (B.). Discuss. après communic. de SPITZER (558).

349. — Discuss. après communic. de KRAUS (296).

350. — Untersuchungen über die *Spirochæte pallida* SCHAUDINN. *Deut. med. Wchnschr.*, 16 nov. 1905, n° 46, p. 1832-1836.

350 bis. — En collab. avec REINES (485).

350 ter. LIPSCHÜTZ (B.). Zur Kenntniss der *Spirochæte pallida* im Syphilitischen Gewebe. *Wien. klin. Wchnschr.*, 1906, n° 37.

351. LOEWENTHAL (W.). Discuss. après communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

352. — Discuss. après communic. d'HOFFMANN (245).

353. — Demonstration von Präparaten von *Spirochæte pallida. Ver. f. innere Med. in Berlin*, 19 juin 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 20 juill. 1905, n° 29, p. 1169.

353 bis. — Die Spirochaeten. *Biophysik Zentralbl.*, v. I, 1905, p. 1-18.

354. — Beitrag zur Kenntniss der Spirochaeten. *Gesell. der Charité-Aerzte*, 18 janv. 1906. In : *Berl. kl. Wchnschr.*, 5 mars 1906, n° 10, p. 283-285, 6 fig.

354 bis. — En collab. avec WECHSELMANN (602-604).

355. LÖWY (K.). Beiträge zur Spirochaetenfrage. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1906, Bd. LXXXI, Heft 1, p. 107-126, 6 fig.

355 bis. de LUCA. En collab. avec CASAGRANDI (106 *bis* et 106 *ter*).

356. LUTZ (A.). *Prensa med.*, San Paulo, 1905. [Réf. de MONCORVO (390).]

356 bis. MACÉ. En collab. avec SALMON (517).

357. MAISONNEUVE. Expérimentation sur la prophylaxie de la syphilis. *Th.* Paris, juill. 1906.

358. MALHERBE (H.). Ulcération de VINCENT et chancre syphilitique. Difficulté du diagnostic. *Gaz. méd. de Nantes*, 2 déc. 1905, n° 48, p. 778-780.

358 bis. MANOUÉLIAN. En collab. avec LEVADITI (335-338).

359. MANTEGAZZA (U.). Ultima ricerche sulla eziologia e trasmissione sperimentale della sifilide. Prolusione al *Corso di clin. dermosifil.*, letta in Pavia, 29 janv. 1906. In : *Giorn. ital. del. malatt. vener. e della pelle*, 1906, fasc. II, p. 129-150.

360. MARATIN. Agent spécifique de la syphilis. *Journ. des Accoucheurs*, mai 1905; reprod. in *La Syphilis*, juill. 1905, p. 531-536.

361. MARINESCO (G.) et MINEA (J.). Absence du *Spirochæte pallida* dans le système nerveux des paralytiques généraux et des tabétiques. *Soc. de neurol. de Paris*, 5 avr. 1906. In : *Rev de Neurol.*, 30 avr. 1906, n° 8, p. 388-389.

362. MARINO (F.). Coloration des protozoaires et observations sur la neutrophilie de leur noyau (av. 1 pl. en coul. hors texte). *Ann.*

de *l'Inst. Pasteur,* déc. 1904, n° 12, p. 761-766.

363. Marino (F.). Au sujet de la coloration des protozoaires. Réponse à l'article de M. Giemsa[1]. *Même public.,* mai 1905, n° 5, p. 351-352.

363 bis. Markley (A.-J.). En collab. avec Heidingsfeld (226).

364. Marshall (C.-F.). Recent research in the bacteriology of syphilis and in experimental syphilology. *Treatment,* London, sept. 1905, n° 7, p. 481-491.

365. Martin Salazar (M.). El *Spirochæte pallida* como causa de la sifilis. *Rev. de san. mil.,* Madrid, 1906, XX, 5; 36.

366. Marzano. *La vaccinazione nella sifilde,* Roma, 1905. [Réf. de Mulzer (403).]

367. Marzocchi (V.) et Garra (E.). Sulla *Spirochæte pallida. Giorn. ital. del. malatt. vener. e della pelle,* Milan, 1905, fasc. VI, p. 648-660.

368 May (R.). Eine neue Methode der Romanowsky Färbung. *Münch. med. Wchnschr.,* 20 févr. 1906, n° 8, p. 358-359.

369. Mayer (M.). *Folia hæmatologica,* 1905, p. 484. [Cité par Boltenstern (69).]

370. Meirelles (E.). Discuss. après communic. de Moncorvo (390).

371. Mello (V. de). O microbio da syphilis. *Imprensa med. de San Paulo,* août 1905, n° 16. [Réf. de Moncorvo (390).]

372. — O microbio da syphilis isolato em S. Paulo. *Même public.,* août 1905, n° 15. [Réf. de Moncorvo (390).]

373. Mendes da Costa. *Spirochæte pallida* bij syphilis. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.,* Amsterdam, 1906, 2. r., d. I, p. 181-184.

374. Mendoza (A.). Sobre la existencia de *Spirochæles* en la sifilis. *Bol. del Inst. de sueroterapia,* Madrid, 30 juin 1905, p. 197. Anal. in *Bull. Inst. Pasteur,* 15 nov. 1905, n° 21, p. 883.

375. — Sobre la existencia del *Spirochæte pallida* en la sifilis. *Même public.,* 30 sept. 1905. Anal. in *Bull. Inst. Pasteur,* 15 janv. 1906, n° 1, p. 28.

376. Ménétrier (P.) et Rubens-Duval (H.). Sur un cas de septicémie à spirochète de Schaudinn chez un nouveau-né syphilitique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*

1 Cf. Giemsa (198).

de Paris, séance du 29 déc. 1905, p. 1059-1063.

377. MERK. — In discuss. après communic. de KRAUS (297).

378. — [Présentation de préparations *de Cytorrhyctes luis* SIEGEL.] *Abteil. f. Dermat. u. Syphilis der 77. Versamml. deut. Naturforscher u. Aerzte in Meran.*, 28 sept. 1905. In : *Dermat. Zeitschr.*, 1905, Bd. XII, Heft 11, p. 785-788. *Discussion :* GROUVEN, KRAUS, FINGER, DELBANCO, FINGER, TOMASCZEWSKI, GALEWSKY, RILLE.

379. METCHNIKOFF (E.). La syphilis expérimentale. *Soc. de l'Int. des Hôp. de Paris*, 25 mai 1906. In : *Bull. de la Soc.*, etc., 22 juin 1905, n° 5, p. 138-151 (av. 3 photogr. en une planche hors texte). Reprod. in *Arch. gén. de méd.*, 27 juin 1905, n° 26, p. 1623-1638 (avec 4 fig.).

380. — *Même titre*. Rapp. lu le 24 avr. 1906 au *XVe Congr. internat. de méd. de Lisbonne*. In : *La Syphilis*, t. IV, n° 6, juin 1906, p. 459-466.

380 bis. — *Le même*. Trad. allemande. *Dermat. Zeitschr.*, Bd. XIII, août 1906, fasc. 8, p. 567-572. *Discussion*, p. 572-573 : ARCHER E SILVA, BAPTISTA, SCHAUDINN, HALLOPEAU, NEISSER.

381. — A propos de la prophylaxie de la syphilis. *Acad. de méd. de Paris*, 15 mai 1906. Anal. in *Sem. méd.* 16 mai 1906, n° 20, p. 237.

381 bis. Syphilis expérimentale et prophylaxie de la Syphilis. *Rapp. lu au IXe Congr. de la Deut. dermat. Gesell.*, Berne, 12-14 sept. 1906. Anal. in : *Ann. des mal. vénér.*, oct. 1906, n° 3, p. 222-224. et in : *Clinique*, 12 oct. 1906, n° 41, p. 665-666.

382. METCHNIKOFF (El.) et ROUX (Em.). Recherches microbiologiques sur la syphilis. *Acad. de méd. de Paris*, 15 mai 1905. In : *Bull. de l'Acad.*, t. LIII, p. 468-476, et in *Bull. médic.*, 17 mai 1905, n° 38, p. 441-443.

383. — Etudes expérimentales sur la syphilis. Quatrième mémoire. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, nov. 1905, n° 11, p. 673-698, 2 fig.

384 — [Recherches sur la prophylaxie de la syphilis.] *Acad. de méd. de Paris*,

8 mai 1906. Anal. in : *Presse médic.*, 12 mai 1906, nº 38, p. 307. *Discussion :* HALLOPEAU, METCHNIKOFF[1].

384 bis. MEWBORN (A.-D.). Cf. SHENNAN (542).

384 ter. MICHAELIS (L.). In : LOEWENTHAL (351) et in : WECHSELMANN et LOEWENTHAL (603).

385. MILHIT. A propos de la syphilis du foie. *Gaz. des Hôp.*, 27 janv. 1906, nº 11, p. 129.

386. MILIAN. Le spirochète de SCHAUDINN. *Soc. anat.*, 2 juin 1905. In : *Bull. et mém. Soc. anat. Paris*, nº 6, juin 1905, p. 533.

387. — Discuss. après communic. de BODIN (64).

388. — Le spirochète découvert par SCHAUDINN dans la syphilis *Dépêche méd.*, avr. et mai 1906, et *Rev. des Hôp. de France et de l'étranger*, août 1905, nº 8, p. 1-3.

389. — Discuss. après comm. de QUEYRAT, LEVADITI et FEUILLIÉ (472).

389 bis. MILMANN (M.-S.). [Sur le microbe de la syphilis] (en russe). Analysé in : POSPIÉLOFF (460 *bis*).

389 ter. MINEA (J.). En collab. avec MARINESCO (361).

390. MONCORVO (fils). O microbio da syphilis. *Soc. de med. e. cir.*, Rio-de-Janeiro, 17 oct. 1905. In : *Brazil medico*, Rio-de-Janeiro, 8 nov. 1905, p. 421-422. *Discussion :* DIAS DE BARROS, MEIRELLES, TERRA. [Cette communication de MONCORVO est reproduite in : *Gaz. clin.*, S.-Paulo, 1905, III, p. 479 ; *Rev. médic. de San-Paulo*, oct. 1905, nº 20, p. 424, et traduite du portugais en italien, par Odriosola, sous le titre de : « Contributo allo studio del microbio di SCHAUDINN nella sifilide ereditaria, » in : *Pediatria*, Napoli, mars 1906, nº 3, p. 171-189.]

391. — Microbio da syphilis. *Soc. de med. e cir.*, Rio-de-Janeiro, 21 oct. 1905. In : *Brazil medico*, 15 nov. 1905, p. 430. *Discussion :* DIAS DE BARROS.

391 bis. — Précédente communic. de MONCORVO (391), *in extenso*, sous le titre : « O microbio de syphilis (Resposta as objecoes apresentadas pelos Drs DIAS DE BARROS, Eduardo MEIRELLES e Fernando TERRA na sessao de 24 de Outubro de 1905 da Soc. de med. et cir. de Rio-de-Janeiro. »

[1] Cf. aussi METCHNIKOFF (384).

In : *Brazil. medico*, 8 févr. 1906, nº 6, p. 57-59, et 15 févr. 1906, nº 7, p. 69-71.

392. MORASAWA et ONO. [Les Spirochètes en tant que cause de la syphilis.] *Iji-Shinbun*, Tokio, 1905, p. 1725-1728, 1 pl.

393. MORITZ (O.). Ein Spirochätenbefunde bei schwer Anämie und carcinomatöser Lymphangitis. *Sankt-Petersb. med. Wchnschr.*, 21 mai/3 juin 1905, nº 20, p. 194, et *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd. LXXXIV, fasc. 5 et 6, p. 458-469, 1 pl. en coul.

394. MRACEK. Discuss. après comm. de SPITZER (558).

395. [MUCHA (V.) et] SCHERBER (G.). [Demonstration der *Spirochæte pallida* in einem Lymphgefässe einer Sklerose.] *Wien. Derm. Gesell.*, 10 janv. 1906. In : *Wien. klin. Wchnschr.*, 1er févr. 1906, nº 5, p. 139. *Discussion :* EHRMANN.

396. MUCHA (V.) [et SCHERBER (G.).] [Demonstration von *Spirochæte pallida* (SCHAUDINN) in Gewebe einer luetischen Plazenta.] *Wien. Derm. Gesell.*, 24 janv. 1906. In : *Wien. klin. Wchnschr.*, 15 févr. 1906, nº 7, p. 197.

397. MUCHA (V.) et SCHERBER (G.). Ueber den Nachweis der *Spirochæte pallida* im syphilitischen Gewebe. *Wien. klin. Wchnschr.*, 8 févr. 1906, nº 6, p. 145-148, 1 fig.

398. MÜLLER (H.). *Spirochæte pallida*. Sammelreferat. *Deut. med. Ztg.*, Berlin, 1905, XXVI, p. 724.

399. [MÜLLER (R.)] et SCHERBER (G.). Disc. après communic. de SPITZER (558).

400. MÜLLER (R.) et SCHERBER (G.) Zur Aetiologie und Klinik der Balanitis erosiva und Balanitis gangraenosa. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1905, Bd. LXXVII, p. 77-110 (p. 107).

401. — Weitere Mitteilungen über die Aetiologie und Klinik der Balanitis erosiva circinata und Balanitis gangraenosa. *Wien. klin. Wchnschr.*, 24 mai 1906, nº 21, p. 622-627, 2 fig. (cf. p. 626).

402. MULZER (P.). Ueber das Vorkommen von Spirochæten bei syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. *Berl. klin. Wchnschr.*, 4 sept. 1905, nº 36, p. 1144-1149.

403. — Sammelreferat über Spirochætenbefunde bei Syphilis. *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1906, Bd. LXXIX, 2 u. 3 Heft, p. 387-424.

404. MUNRO. *Australasian med. Gaz.*, 1905 ou 1906?, av. 2 microphot.

404 bis. N. (E.). Une autre maladie sociale : la syphilis.

Le parasite spécifique et l'origine de la maladie, *Hygiène thérap.*, 25 juill. 1905, nº 7, p. 200-208, 3 fig.
[Réf. de Richards et Hunt (494).]

405. Nattan - Larrier (L.) et Bergeron (A.). Présence du *Spirochæte pallida* dans le sang des syphilitiques. *Presse méd.*, 10 janv. 1906, nº 3, p. 19-20,

406. Nattan - Larrier (L.) et Brindeau (A.). Présence du *Spirochæte pallida* dans le placenta syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 27 janv. 1906, p. 181-182.

407. — Passage du *Spirochæte pallida* des tissus fœtaux aux tissus maternels dans le placenta syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, séance du 3 févr. 1906, p. 250-252.

408. Neisser (A.). Syphilis expérimentale. Rapp. lu le 24 avr. 1906, au *XVe Congr. intern. de méd. de Lisbonne*. In : *Bull. mens. Soc. franç. de prophyl. sanit. et morale*, nºs 4 et 5, 6 avr. et 10 mai 1906, p. 182-189, et in : *La Syphilis*, t. IV, nº 6, juin 1906, p. 447-466. *Discussion :* Pour la discussion qui s'ouvrit après la lecture des rapports de Metchnikoff et de Neisser, cf. ci-dessus, Metchnikoff (380 *bis*).

409. — Ueber den derzeitigen Stand der experimentellen Syphilisforschung. *IX. Kongr. der deut. Dermat. Gesell.*, Berne, 12 sept. 1906.

410. Neisser, [Baermann et Halberstädter]. Experimentelle Syphilis bei Affen. *Schlesische Gesell. für Vaterländische Kultur in Breslau* (*Mediz. Sekt.*), 22 déc. 1905. (Réf. in *Deut. med. Wchnschr.*, 22 févr. 1906, nº 8, p. 323.) *In extenso* sous le titre : « Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen (Dritte Mitteilung), » in : *Deut. med. Wchnschr.*, 1906, 4, 11 et 18 janv., nºs 1, 2, 3, p. 1-5, 49-53, 97-102. (*Sp. pallida :* p. 100-102.) — Traduct. et anal. du Dr Junon sous le titre : « Recherches sur la transmission de la syphilis aux singes, » in : *La Syphilis*, t. IV, nº 6, juin 1906, p. 401-432.

410 bis. — Ueber experimentelle Affensyphilis. *Berl. Derm. Gesell.*, 9 janv. 1906. (Même communication que ci-dessus (cf. 410). *Discussion :* Lesser, Hoffmann, Neisser.

411. Neuberger. Ueber *Spirochæte pallida* als warscheinlichen Erreger der Syphilis. *Aerztl.*

Ver. in Nürenberg, 16 nov. 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 11 janv. 1906, n° 2, p. 86. *Discussion :* Kolb, Epstein.

412. Neufeld. In : Schaudinn et Hoffmann (528, 530).

413. Neumann (R.-O.). Ueber *Spirochæte pallida* Schaudinn und einige andere Spirochäten (mit Demonstrationen). *Naturhistor.-med. Ver. in Heidelberg* (med. Sekt), 25 juill. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 19 sept. 1905, n° 38, p. 1848. *Discussion :* Bettmann.

414. Nicolas (J.) La Syphilis. Etat actuel de son étude expérimentale. *Rapp. présenté au Co gr. de l'Assoc. franç. pour l'avanc. des sc.*, tenu à Lyon du 2 au 7 août 1906, Paris, 1906. [Tirage à part, 15 p., 9 fig.]

415. Nicolas (J.) et Favre. Sur la présence du *Spirochæte* dans le foie d'un hérédo-syphilitique ; présentation de coupes. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 9 janv. 1906. In : *Lyon méd.*, 28 janv. 1906, n° 4, p. 189.

416. — Autres recherches, citées in Nicolas (414).

417. — Rapport sur les recherches expérimentales récentes concernant la syphilis. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 27 mars 1906. In : *Lyon méd.*, 8 avr. 1906, n° 14, p. 754-755.

418. Nicolas (J.), Favre et André. *Spirochæte pallida* de Schaudinn et Hoffmann. Présentation de préparations. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 6 juin 1905. In : *Lyon méd.*, 18 juin 1905, n° 25, p. 1366-1367.

419. — Micro-photographies du *Spirochæte* de Schaudinn et Hoffmann, dues à MM. Lumière. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 20 juin 1905. In : *Lyon méd.*, 16 juill. 1905, n° 29, p. 122-124, 1 fig.

420. — Syphilis et *Spirochæte pallida* de Schaudinn et Hoffmann. *Lyon méd.*, 1er oct. 1905, n° 40, p. 497-513.

421. v. Niessen. Der heutige Stand der Syphiliserkentniss (1, X, 1905). *Med. Woche*, Berlin, 23 oct. 1905, n° 43, p. 337-339.

422. Nigris (G.). *Spirochæte pallida* und *refringens* nebeneinander im Blute bei hereditärer Lues. *Deut. med. Wchnschr.*, 7 sept. 1905, n° 36, p. 1431-1432, 2 fig.

423. — Notiz zu der Arbeit des Herrn Doz. Dr E. Hoffmann : Ueber die *Spirochæte*

pallida (*Deut. med. Wchnschr.*, n° 43, s. 1710) [1].

423 bis. NOBÉCOURT. En collab. avec LEVADITI et DARRÉ (339).

424. NOBL. Discuss. après la comm. de SPITZER (558).

425. NOEGERATH (C.-T.) et STOEHELIN (R.). Präparate der *Spirochæte pallida*. Demonstration. *Méd. Gesell. Basel*, 6 juill. 1905. In : *Corresp.-Bl. f. Schweiz. Aerzte*, 1er déc. 1905, n° 23, p. 753.

426. — Zum Nachweis der *Spirochæte pallida* im Blut Syphilitischer. *Münch. med. Wchnschr.*, 1er août 1903, n° 31, p. 1481.

427. NOGUCHI (H.). En collab. avec FLEXNER (176).

428. OKAMURA (T.). Discuss. après communic. de DOHI et TANAKA (131).

429. OLTRAMARE. Discussion après communic. de HUEBSCHMANN (265).

430. OMELTCHENKO (Th.-Z.). [Sur la question des spirochètes dans la syphilis.] *Roussk. Wratch.*, 23 juill. 1905, n° 29, p. 913-914. Anal. in : *Deut. med. Wchnschr.*, 24 août 1905, n° 34, p. 1367.

430 bis. ONO. En collab. avec MORASAWA (392).

430 ter. OPIFICIUS (Marie). En collab. avec HERXHEIMER (237).

431. OPPENHEIM (M.). Discuss. après la communic. de KRAUS (296).

432. OPPENHEIM (M.) [et SACHS (O.).] Discuss. après la communic. de KRAUS (297).

433. — Discuss. après la communic. de SPITZER (558).

434. OPPENHEIM (M.) et SACHS (O.). Eine einfache und schnell Methode zur deutlichen Darstellung der *Spirochæte pallida*. *Deut. med. Wchnschr.*, 20 juill. 1905, n° 29, p. 1156.

434 bis. — Ueber Spirochätenbefunde in syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. *Wien. klin. Wchnschr.*, 9 nov. 1905, n° 45, p. 1177-1179.

435. P. (E.). L'histoire du spirochète pâle et d'un autre microbe. *Rev. odontol.*, Paris, juillet 1905, p. 291-306.

436. PALANDER (E.). *Spirochæte pallidasta* ja sen merkityksestö syfilisksen etiologiassa. [La *Spirochæte pallida* et ses rapports avec l'étiologie de la Syphilis.] *Duodecim*, Helsinki, 1905, XXI, p. 232-249.

437. PALTAUF. Disc. après communic. de KRAUS (296).

437 bis. PANEA (J.). En collab. avec BABES (13, 14).

438. PAPIN. Recherches récentes sur la pathogénie de

[1] Cf. HOFFMANN (246).

la syphilis. *Arch. méd. d'Angers*, 20 août 1905, nº 16, IX, p. 491-496.

439. PARANHOS (U.). Ligeira nota sobre o estudo experimental da syphilis. *Rev. med. de San Paulo*, 30 sept. 1905, nº 18, p. 384. Anal. in : *Bull. d'Inst. Pasteur*, 15 nov. 1905, nº 21, p. 888.

440. PARODI (U.). Cf. VANZETTI (588).

441. — Sulla presenza dello *Spirochæte* di SCHAUDINN nel testicolo in un caso di sifilide creditaria. *R. Accad. di med. di Torino*, 30 mars 1906. In : *Giorn. della R. Accad.*, etc., mars-avril 1906, nº 3-4, p. 115-116.

442. de PASCALIS (G.). *Spirochæte pallida* e diagnosi dell' infezione sifilitica. *Policlinico*, sez. prat., Roma, 9 juill. 1905, fasc. 28, p. 861-866.

443. PASCHEN (E.). [Présentation de préparations de Spirochètes de SCHAUDINN.] *Aertzl. Ver. in Hamburg*, 2 mai 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 9 mai 1905, nº 19, p. 932-933.

444. — Demonstration von *Spirochæte pallida* in Schnittpräparaten. *Aertzl. Ver. in Hamburg*, 28 nov. 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 1er févr. 1906, nº 5, p. 206.

445. — Demonstration von *Spirochætæ pallidæ* in Schnittpräparaten (nach LEVADITI). *Aertzl. Ver. in Hamburg*, 12 déc. 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 8 mars 1906, nº 10, p. 406.

446. — [Demonstration von Spirochätenpräparaten.] *Aertzl. Ver. in Hamburg*, 20 mars 1906. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 27 mars 1906, nº 13, p. 622.

446 bis. — Demonstration von *Spirochæte pallida* im Schnittpräparat bei Osteochondritis syphilitica. *Aerztl. Ver. in Hamburg*, 27 mars 1906. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 1906, nº 26.

447. PASINI (A.). A proposito delle recenti osservazioni sui Protozoi nella sifilide. *Giorn. ital. del. malatt. ven. e della pelle*, 1905, fasc. 3, p. 354-361.

448. PEREIRA (F.-G.). *Spirochæte pallida* de SCHAUDINN et HOFFMANN; pequena contribuiçao para a etiologia da syphilis. *Th.* Porto, déc. 1905.

448 bis. — En collab. av. de SOUZA (557).

448 ter. PETRESCO (G.-Z.) En collab. avec LEVADITI (340).

449. — Imprégnation au nitrate d'argent des *Spirochæte* dans les coupes. *C. R. Soc.*

Biol., t. LIX, séance du 23 déc. 1905, p. 680-682.

449 bis. PETRESCO (G.-Z.). [Les centres de prolifération de la syphilis et *Spirochæte pallida*]. *Revista stiintelor medicale*, 1905, n° 8. Réf. in : *Münch. med. Wchnschr.*, 1906, n° 13, p. 618.

450. PETZOLD (P.). Ueber das Vorkommen der *Spirochæte pallida* bei Syphilis, *In.-Diss.*, Leipzig, 1905, 8°, 31 p. Anal. in MULZER (403).

450 bis. PFEIFFER (L.). Der Stand der mikroskopischen Forschung bezüglich der Syphilis-Spirochæte, sowie der Trypanosomakrankheiten, am Schlusse des Jahres 1905. *Korrespondenz-Blatt des allgem. ärztl. Vereines in Thüringen*, v. XXXV, n° 1, 1906, p. 1-13.

451. PIELICKE (O.). Disc. après communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

452. — Disc. après communic. de HOFFMANN (250).

453. PINARD. Cf. : SAUVAGE et LEVADITI (518).

454. PLEHN. Discuss. après communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

455. PLOEGER (H.). [Procédé rapide de coloration de *Spirochæte pallida*.] *Assistentenverein zu München*, 19 juin 1905. [Réf. de PLOEGER (456).]

456. — Die Spirochäten bei Syphilis. *Aertzl. Ver. zu München.*, 5 juill. 1905. In : *Münch. med. Wchnchr.*, 18 juill. 1905, n° 29, p. 1381-1384. *Discussion :* von CUBE, JESIONEK, KOPP. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 5 déc. 1905, n° 49, p. 2394-2395.

457. POLLAND (R.). Spirochäten befunde bei Nosokomialgangrän in Unterschenkelgeschwüren. *Wien. kl. Wchnschr.*, 23 nov. 1905, n° 47, p. 1236-1239.

458. — In : KREIBICH (301).

459. POLLIO (G.) et FONTANA (A.). Reperto delle *Spirochete* di SCHAUDINN nell' acne sifilitica del capillizio. *Gaz. d'Osped.*, Milano, 10 sept. 1905, n° 109, p. 1143.

459 bis. PONSELLE (A.). En collab. avec RAVAUT (482).

460. POPOVITCH (D.). Les spirochètes en pathologie humaine. *Th.* Paris, févr. 1906, 1 pl. en noir, Jacques édit., 72 p.

460 bis. POSPIÉLOFF (A.I.). [Sur l'organisme inférieur de la syphilis, avec données sur la littérature et les expérimentations de ces derniers temps] (en russe). *Soc. de vénéréologie et de*

dermat. de Moscou, 1905-1906. Tirage à part, in-8° de 42 pages, 4 fig. (17 mars 1906). (Sous une forme moins développée, une partie de ce travail avait paru déjà antérieurement dans le *Prakticheski Wratch*, 1905, nos 25 et 26.)

461. PRANTSCHOFF (A.). En collab. avec KRAUS (299).

462. PREIS (K.). A *Spirochæte pallida* mint diagnostikai segedesköz. [La *Spirochæte pallida* comme moyen de diagnostic.] *Orvosi Hetil.*, Budapest, 1906, L, p. 242.

462 bis. — En collab. avec RÓNA (506, 506 *bis*).

463. PROCA (G.) et VASILESCU (V.). Sur un procédé de coloration rapide du *Spirochæte pallida*. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, séance du 24 juin 1905, p. 1044-1045.

463 bis. — [Même communication.] *Revista stiintelor med.*, Bucarest, juin 1905.

464. PROWAZEK (S. v.). Technik der Spirochäte-Untersuchung. *Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroscopie u. f. mikr. Technik*, Leipzig, 7 juin 1906, Bd. XXIII, Heft 1, p. 1-2.

464 bis. — En collab. avec HOFFMANN (261).

465. — [Action du sérum de syphilitiques sur *Spirochæte pallida* en goutte pendante.] In : HOFFMANN (255).

466. QUEYRAT (L.). Discuss. après communic. de BODIN (64).

467. — Auto-inoculation de chancre syphilitique. *Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, 11 janv. 1906. In : *Bull. de la Soc.*, etc., févr. 1906, n° 2, p. 66-68, 1 pl. en coul.

468. — Auto-inoculation de chancres syphilitiques. *Soc. franç. de Derm. et de Syph.*, 1er mars 1906. In : *Ann. de Derm. et de Syph.*, mars 1906, n° 3, p. 292-301, 3 fig.; et in *Bull. de la Soc. fr.*, etc., mars 1906, n° 3, p. 172-181.

469. QUEYRAT [et FEUILLIÉ]. *Treponema pallidum* et paralysie générale. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 30 mars 1906, p. 328-330. *Discussion :* SICARD.

470. QUEYRAT et JOLTRAIN. Recherche du spirochète de SCHAUDINN dans les chancres syphilitiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, séance du 23 juin 1905.

471. QUEYRAT (L.) et LEVADITI. Recherche du *Treponema pallidum* (spirochète) de SCHAUDINN dans les coupes de lésions syphilitiques primaires, secondaires et tertiaires. *Soc. méd. Hôp.*

Paris, séance du 23 mars 1906. Paru seulement dans le bulletin de la séance du 30 mars 1906, p. 321-327, 4 fig.

472. QUEYRAT, LEVADITI et FEUILLIÉ. Constatation du spirochète de SCHAUDINN dans le foie et la rate d'un fœtus macéré. *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, déc. 1905, nº 9, p. 317-319, 1 fig. (séance du 7 déc. 1905). *Discussion :* BODIN, MILIAN.

473. R. (R.). Les caractères différentiels du *Spirochæte pallida*. *Presse méd.,* 4 nov. 1905, nº 89, p. 717-718, 7 fig.

474. RABINOVITSCH (Lydia). En collab. avec HELLER (227).

475. RADAELI (Fr.). [Presenta due preparati di *Spirochæte pallida* di SCHAUDINN ed HOFFMANN.] *Accad. med. fis. fiorentina*, 23 nov. 1905. In : *Sperimentale,* Firenze, LX, fasc. I, p. 159-160.

476. — Dimostrazione della *Spirochæte pallida* nei tissuti. *Accad. med. fis. fiorent.,* 18 janv. 1906. In : *Sperimentale*, LX, fasc. I, p. 169.

477. — Dimostrazione delle *Spirochæte pallida* nel fegato in un casi di sifilide ereditaria. *Accad. med. fis. fiorent.,* 15 févr. 1906. In : *Sperim.*, LX, fasc. II, p. 299.

478. — Ricerche sulla *Spirochæte pallida* nella sifilide ereditaria. *Accad. med. fis. fiorent.,* 26 avr. 1906. In : *Sperim.*, LX, fasc. II, p. 323-326.

479. — Dimostrazione della *Spirochæte pallida* nella placenta. *Accad. med. fis. fiorent.,* 3 mai 1906. In : *Sperim.,* LX, fasc. II, p. 331-332.

480. — Ricerche sulla *Spirochæte pallida* nella sifilide aquisita ed ereditaria. *Giorn. ital. d. mal. vener. e della pelle,* 1906, fasc. II, p. 151-156 ; 2 pl. en coul. hors texte.

481. RAUBITSCHEK (H.). Ueber einen Fund von *Spirochæte pallida* im kreisenden Blut. In : *Wien. kl. Wchnschr.,* 23 juill. 1905, nº 28, p. 752-753.

481 bis. RAVAUT (P.). En collab. avec WIDAL (610), THIBIERGE et BURNET (580) et THIBIERGE et LE SOURD (581).

482. RAVAUT (P.) et PONSELLE (A.) Contribution à l'étude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningées chez les nouveau-nés syphili-

tiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris,* séance du 12 juill. 1906, p. 3-7.

483. Reckzeh (P.) Discuss. après communic. de Schaudinn et Hoffmann (530).

484. — Drüsensaft präparate. *Gesell. der Charité-Aerzte*, 2 nov. 1905. In : *Berl. klin. Wchnschr.,* 18 déc. 1905, nº 51, p. 1599-1600. *Discussion :* Hoffmann.

484 bis. — Ueber protoplasmatische Körperchen in den Lymphdrüsen Syphilitischer [1]. *Zeitschr. f. experimentelle Pathol. u. Therapie,* Berl. 1905-1906, Bd. II, Heft 3, 9 janv. 1906, p. 649-654; 1 pl. en coul. hors texte et 1 fig. dans le texte.

485. Reines [et Lipschütz]. [Demonstration eines Schnits aus einer luetischen pustulokrustösen Papel der Glutäalgegend.] *Wiener Dermat. Gesell.,* 24 janv. 1906. In : *Wien. klin. Wchnschr.,* 22 févr. 1906, nº 8, p. 233. *Discussion :* Ehrmann.

486. Reischauer. Ein weiterer Spirochætenbefund bei hereditärer Lues. *Deut. med. Wchnschr.,* nº 34, 24 août 1905, p. 1350-1351.

487. Reitmann (K.). Zur Färbung der *Spirochæte pallida* Schaudinn. *Deut. med. Wchnschr.,* 22 juin 1905, nº 25, p. 997.

488. Renault (A.). Discuss. après communic. de Bodin (64).

489. — Discuss. après communic. de Bodin (66).

490. Reuter. Präparate der *Spirochæte pallida. Biol. Abt. des ärztl. Ver. Hamburg,* 19 déc. 1905. In : *Deut. med. Wchnsch.,* 6 mars 1906, nº 10.

491. — Ueber *Spirochæte pallida* in der Aortenwand bei Hellerscher Aortitis. *Biol. Abt. des ärztl. Ver. Hamburg,* 16 janv. 1906. In : *Münch. med. Wchnschr.,* 17 avr. 1906, nº 16, p. 778. *Discussion :* Fraenkel.

492. Richards (G.-M.-O.). The diagnostic value of the *Spirochæte pallida* in venereal sore, illustrated by a number of cases. *Med. Chronicle,* Manchester, févr. 1906, p. 273-291.

493. Richards (G.-M.-O.) et Hundt (L.). A note on the occurence of a spirillum in the blood of patients suffering from secondary syphilis. *Lancet,* 30 sept. 1905, nº 4283, p. 962-963.

494. — The *Spirochæte* found in syphilitic le-

[1] Développement de la communication précédente (484).

sions. *Lancel*, 10 mars 1906, n° 4306, p. 667-668, 1 fig.

495. RICKLIN (E.). Le spirochète pâle de SCHAUDINN et HOFFMANN; ses relations présumées avec la syphilis. *Rev. intern. de clin. et de thérap.*, 22 juill. 1905, n° 7, p. 302-308.

496. — Le spirochète pâle de SCHAUDINN et HOFFMANN; son rôle présumé dans l'étiologie de la syphilis; sa valeur diagnostique; ses caractères morphologiques. *Même public.*, 18 déc. 1905, n° 12, p. 483-492, 7 fig.

497. RILLE. Ueber Spirochätenbefunde bei Syphilis. *Med. Gesell. zu Leipzig*, 27 juin 1905. In : *Münch. med. Wchuschr.*, 18 juill. 1905, n° 29, p. 1377-1381, 2 fig.

498. — Discuss. après communic. de KRAUS (297).

499. — Discuss. après communic. de MERK (378).

500. — *Spirochæte pallida. Med. Gesell. zu Leipzig*, 30 janv. 1906, in : *Münch. med. Wchuschr.*, 13 mars 1906, n° 11, p. 529. *Discussion :* RISEL.

501. RILLE et VOCKERODT (A.). Weitere Spirochätenbefunde bei Syphilis. *Med. Gesell. zu Leipzig*, 11 juill. 1905. In : *Münch. med. Wchuschr.*, 22 août 1905, n° 34, p. 1620-1622, 1 fig.

502. RISEL. Discuss. après communic. de RILLE (500).

503. RISSO (A.) et CIPOLLINA (A.). Sulla presenza dello *Spirocheta* SCHAUDINN-HOFFMANN nelle glandole inguinali dei sifilitici secondari. *Riforma med.*, 5 août 1905, n° 31, p. 848-849.

504. — *Spirocheta pallida* e infezione sifilitica. Nota seconda. *Riforma med.*, 26 août 1905, p. 938-939.

504 bis. RITTEB. [Recherche de *Spirochæte pallida* dans les produits syphilitiques]. *Münch. med. Wchuschr.*, 2 oct. 1906, n° 40.

505. RÓNA (S.). A Spirochætákról. *Orvosi hetil.*, Budapest, 1906, L, p. 65-70.

506. RÓNA (S.) et PREIS (K.). Ueber die *Spirochæte pallida*, *Budap. köingl. Aerzte Ver.*, 28 oct. 1905. Anal. in *Pest. med.-chir. Presse*, 13 mai 1906, n° 19, col. 457-458. *Discussion*, col. 458-459 : GUSZMANN, HAVAS, BECK, DETRE.

506 bis. — Même communication de RÓNA et PREIS, sous le même titre, in : *Ungar. med. Presse*, Budapest, 1905, X, 562, et sous le titre, A Spirochæta pallidáról, in *Orvosi hetil*, Budap., 1906, XLIX, p. 792.

507. ROSCHER (K.). Untersuchungen über das Vorkommen von *Spirochæte pallida* bei Syphilis. *Berl. kl. Wchnschr.*, 1905, nos 44-46; 30 oct., p. 1382-1385; 6 nov., p. 1418-1423; 13 nov., p. 1447-1450.

507 bis. — Ueber *Spirochæte pallida* und Syphilis. *Berl. militärärztl. Gesell.*, 15 déc. 1905.

508. — *Spirochæte pallida* und Syphilis. *Med. Klin.*, 1906, nos 1-3; 7 janv., p. 5-7; 14 janv., p. 35-37; 21 janv., p. 62-64.

509. — Demonstration von Spirochäten in Schnittpräparaten. *Gesell. der Charité-Aerzte*, 15 févr. 1906. *Berl. kl. Wchnschr.*, 16 avr. 1906, no 16, p. 492.

510. ROSENBERGER (R.-C.). The *Spirochæte* found in syphilis. A report of thirtyfour cases. *Pathol. Soc. of Philadelphia*, 26 oct. 1905. In : *Amer. Journ. of med. sc.*, janv. 1906, vol. CXXXI, no 1, p. 143-153, 1 fig.

511. ROSENTHAL. Discuss. après communic. de BUSCHKE (93).

511 bis. ROUX. En collab. avec METCHNIKOFF (382-384).

511 ter. RUBENS-DUVAL. En collab. avec MÉNÉTRIER (376).

512. RUSSELL (F.-F.). *Spirochæte pallida* in the lesions of syphilis. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 14 oct. 1905, p. 1182-1183.

513. SABOURAUD. Discuss. après communic. de BODIN (64).

513 bis. SACHS. En collab. avec OPPENHEIM (432-434 *bis*).

514. SALMON (P.). Présence du *Spirochæte pallida* chez un enfant syphilitique héréditaire. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, séance du 27 mai 1905, p. 883-884.

515. — Contribution du laboratoire au diagnostic clinique du chancre syphilitique. *Arch. gén. de méd.*, 17 oct. 1905, no 42, p. 2646-2653.

516. — Le spirille de la syphilis. *Méd. pratic.*, 20 avr. 1906, no 11, p. 147-148.

516 bis. — En collab. avec LEVADITI (341).

517. SALMON (P.) et MACÉ. Quelques considérations sur le spirochète de la syphilis des nouveau-nés. *Bull. de la Soc. d'Obstétr. de Paris*, 16 nov. 1905, no 7, p. 216-220.

517 bis. SAUVAGE. En collab. avec LEVADITI (342 et 342 *bis*).

518. SAUVAGE et LEVADITI. Sur un cas de syphilis héréditaire. *C. R. de la Soc. d'Obstétr., de gyn. et de pédiâtrie de Paris*, t. VIII, 1906, 1er fasc., janv., p. 15-21, 2 fig. *Discussion :* PINARD.

519. SBERNA (S.). Un altro microorganismo della sifilde;

sarà il suo agente patogeno? *Clin. mod.*, Firenze, 1905, XI, p. 382.

520. SCHAUDINN (F.). Generations- und Wirtwechsel bei *Trypanosoma* und *Spirochæte*. *Arbeit. aus d. kais. Gesundheitsamte*, t. XX, fasc. 3, 1904, p. 387-439.

521. — Discuss. après communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

522. — Zur Kenntniss der *Spirochæte pallida*. Vorläufige Mitteilung. *Deut. med. Wchnschr.*, 19 oct. 1905, nº 42, p. 1665-1667, 7 fig.

523. — [Création, pour le nouveau microorganisme, du genre *Treponema*.] Lettre du 19 oct. 1905; parue in : *Deut. med. Wchnschr.*, 26 oct. 1905, nº 43, p. 1728.

524. — [Communic. personnelle à CASTELLANI, à propos de la spirochète du pian et de ses rapports avec *Spirochæte pallida*.] Cf. Anonyme (7).

525. — Erwiderung auf vorstehende Bemerkung. [Réponse à BÜTSCHLI (104).]

526. — [Communic. personn. à WALLICH et LEVADITI à propos de la présence du tréponème dans le placenta.] Cf. WALLICH et LEVADITI (600).

527. — [Constatation du tréponème dans une gomme du foie.] Cf. Discussion après rapp. de METCHNIKOFF (380 *bis*) et de NEISSER (408).

528. SCHAUDINN (F.) et HOFFMANN (E.). Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochæten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte*, Bd. XXII, Heft 2, p. 527-534; 2 microphotogr. Travail terminé le 10 avril 1905, paru le 23 avr. 1905.

529. — Ueber Spirochætenbefunde in Lymphdrüsensaft Syphilitischer. *Deut. med. Wchnschr.*, 4 mai 1905, nº 18, p. 711-714.

530. — Ueber *Spirochæte pallida* bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. *Berl. med. Gesell.*, 17 mai 1905. In : *Berl. klin. Wchnschr.*, 29 mai 1905, nº 22, p. 673-675, 1 fig. en noir. *Discussion :* THESING. *Suite de la discussion* (*Berl. derm. Gesell.*, 24 mai 1905) : BUSCHKE, PIELICKE, WECHSELMANN, LÖWEN-

THAL, THESING, LASSAR, RECKZEH, PLEHN, SCHAUDINN, HOFFMANN, VON BERGMANN (In : *Berl. klin. Wchnschr.*, 5 juin 1905, nº 23, p. 731-734).

530 bis. SCHERBER (G.). En collab. avec MUCHA (395-397) et avec MÜLLER (399-401).

530 ter. SCHIFFMANN. En collab. avec VOLK (596).

531. SCHOLTZ (W.). Ueber den Spirochätennachweis bei Syphilis. *Deut. med. Wchnschr.*, 14 sept. 1905, nº 37, p. 1467-1468.

532. — Ueber das Vorkommen von Spirochäten bei Syphilis. *Ver. f. wissenschaftl. Heilk.*, in Königsberg i. Pr., 13 nov. 1905. *Deut. med. Wchnschr.*, 18 janv. 1906, nº 3, p. 124.

533. — In : MULZER (403).

534. SCHOR (G.-V.). [*Spirochæte pallida.*] *Roussk. Wratch.*, 1905, nº 36, p. 1123-1124. Anal. in : *Deut. med. Wchnschr.*, 12 oct. 1905, nº 41, p. 1650.

535. SCHRIDDE (H.). Spirochätenbefunde bei einem Falle von kongenitaler Syphilis. *Aertzl. Ver. zu Marburg*, 19 juill. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 8 août 1905, nº 32, p. 1563-1564.

535 bis. — Spirochaetenbefunde in Organen. *Aerztl. Verein zu Marburg*, 18 juill. 1906. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 18 sept. 1906, nº 38.

536. SCHÜLLER (M.). Ueber die protozoischen Erreger der Syphilis. *Deut. Aerztl. Ztg.*, 15 juin 1905, nº 12, p. 265-266.

537. SCHULZE. Der *Cytorrhyctes luis* SIEGEL in der mit Syphilis geimpften Kanincheniris. *Berl. opht. Gesell.*, 21 déc. 1905. In : *Berl. klin. Wchnschr.*, 19 mars 1906, p. 370-371. *Discussion* : HOFFMANN, SIEGEL, THESING.

538. — In discuss. après KOWALEWSKI (295).

538 bis. — Die Silberspirochæte. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1906, nº 37.

538 ter. — Impfung von Kaninchenaugen mit Syphilis. *Münch. med. Wchnschr.*, 28 sept. 1906, nº 38.

539. SCHUTZ (J.). Mitteilungen über *Spirochæte pallida* (SCHAUDINN) und *Cytorrhyctes luis* (SIEGEL). *Münch. med. Wchnschr.*, 20 mars 1906. nº 12, p. 543-544.

540. SELLHEIM. Demonstration der in Syphilisherden gefundenen *Spirochæte pallida* von SCHAU-

DINN und HOFFMANN. *Ver. Freib. Aerzte*, 30 juin 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 7 nov. 1905, nº 45, p. 2203.

540 bis. SEVIN. En collab. avec JACQUET (273, 274).

540 ter. SÉZARY (A.). En collab. avec JACQUET (274 *bis*, 275).

541. — Le *Treponema pallidum* de SCHAUDINN, *Presse méd.*, 24 mars 1906, nº 24, p. 185-188, 2 fig.

542. SHENNAN (Th.). Etiology of Syphilis. *Scott. med. and surg. Journ.*, sept. 1905; reprod. par MEWBORN, sous la rubrique : Bacteriology and Parasitology, et sous le titre de : The *Spirochæte pallida*, in : *Journ. of. cut. diseases*, New-York, oct. 1905, nº 10, p. 457-464.

543. — The relation of *Spirochæte* (*Spironema*) *pallida* to syphilis. *Edinburgh med. chir. Soc.*, 1er janv. 1906. In : *Med. Press and Circular*, 31 janv. 1906, nº 3482, p. 118-119.

543 bis. — *Spirochæte pallida* (*Spironema pallidum*) in Syphilis. *La cet*, 10 mars 1906, nº 4306, p. 663-667, et 17 mars 1906, nº 4307, p. 746-752, 7 fig. [1].

544. SICARD. Discuss. après communic. QUEYRAT et FEUILLIÉ (469).

545. SICRE. In : VINCENT (H.) (593).

546. SIEBERT (C.). [Présentation de préparations.] *Breslauer dermat. Verein.*, 6 juin 1905. In : *Dermat. Centralbl.*, août 1905, nº 11, p. 351. *Discussion :* KLINGMÜLLER, KRAUS.

547. — Demonstration von *Spirochæte pallida*. *Schles. Gesell. f. vaterland. Kult. in Breslau*, 30 juin 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 9 nov. 1905, nº 45, p. 1819.

548. — Ueber die *Spirochæte pallida*. *Deut. med. Wchnschr.*, 12 oct. 1905, nº 41, p. 1642-1644.

548 bis. SIEDLECKI (M.). En collab. avec KRZYSZTALOWICZ (303-306).

549. SIEGEL. Erzeugung sekundärer Impfsyphilis bei niederen Affen. *Berl. med. Gesell.*, 10 janv. 1906. In : *Berl. klin. Wchnschr.*, 22 janv. 1906, nº 4, p. 110-111. *Discussion :* LASSAR, SIEGEL.

550. — Discuss. après communic. de SCHULZE (537).

551. SIMMONDS. Ueber den diagnostischen Wert des Spirochaetenbefundes bei Syphilis congenita. *Aertzt. Ver. in Hamburg*, 1er mai

1 Développement de la communication précédente (543).

1906. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 8 mai 1906, nº 19, p. 939.

551 bis. SIMONELLI (F.). En collab. avec BANDI (19-23).

552. SIMONELLI (F.) et BANDI (I.). Di un metodo rapido di colorazione della *Spirochæte pallida*. *Gazz. d. Osp.*, Milano, 31 août 1905, nº 105, p. 1103-1104.

552 bis. — Ueber eine rasche Färbungsmethode von *Spirochæte pallida*. *Centralbl. f. Bakter.*, I Abt, Orig., Bd. XL, Heft 1, 24 nov. 1905, p. 159-162[1].

553. — Ricerche sperimentali sulla sifilide. *Gazz. d. Osp.*, Milano, 7 janv. 1906, nº 3, p. 27-29, 2 fig.

553 bis. — Experimentelle Untersuchung über Syphilis. Erste Mitteilung. *Arch. f. Dermat. u Syphilis*. 1906, Bd. LXXIX, Heft 2 u. 3, p. 209-212, 1 pl. hors texte[1].

554. SIOLI (Fr.). Ueber die *Spirochæte pallida* bei Syphilis. *Inaug.-Diss.*, Halle, mars 1906.

554 bis. SMEDLEY (R.-D.). En collab. avec GRUNBAUM (214).

555. SOBERNHEIM (G.) et TOMASCZEWSKI (E.). Ueber *Spirochæte pallida*. *Münch. med. Wchnschr.*, 26 sept. 1905, nº 39, p. 1857-1861.

556. SOKOLOFF. *Spirochæte pallida* SCHAUDINN. [Avec présentation de préparations.] *Moskauer vener.-derm. Gesell.*, 6/19 nov. 1905. Anal. in : *Monatshefte f. prakt. Derm.*, Bd. 41, nº 12, 13 déc. 1905, p. 622. *Discussion* : TCHLENOFF (citant ses collaborateurs GABRITCHEWSKY et BRAUNSTEIN).

557. DE SOUZA (Jun.) et PEREIRA (F.-G.). Ueber das Vorkommen von *Spirochæte pallida* bei acquirieter und congenitaler Syphilis. *Berl. klin. Wchnschr.*, 10 oct. 1905, nº 44, p. 1385-1386.

557 bis. SPIEGEL. Demonstration der *Spirochæte pallida* (gefärbt nach OPPENHEIM-SACHS). *Allgem. ärztl. Verein zu Cöln*, 4 déc. 1905. In : *Münch. med. Wchnschr.*, 10 avr. 1906, nº 15, p. 733.

558. SPITZER (L.). [Ueber Nachprüfungen der Schaudinnschen Spirochætenbefunde.] *Wien. dermat. Gesell.*, 24 mai 1905. In : *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1905, Bd. LXXVII, p. 133. *Discussion*, p. 133-135 : LIPSCHÜTZ, NOBL, SCHERBER [et MULLER], VOLK, OPPENHEIM [et SACHS], EHRMANN, MRACEK, FINGER.

[1] Identique à SIMONELLI et BANDI (552).
[2] *Ibid.* (553).

559. Spitzer (L.). Uber Spirochätenbefunde im syphilitischen Gewebe. *Wien. klin. Wchnschr.*, 3 août 1905, nº 31, p. 822-824.

559 bis. — Weitere Beiträge zur ätiologischen Therapie der Syphilis. *IX. Kongr. der Deut. dermat. Gesell.*, Berne, 12-14 sept. 1906. In : *Wien. klin. Wchnschr.*, 20 sept. 1906, nº 38.

560. — Discuss. après communic. de Kraus (297).

561. Splendore (A.). *Prensa med.*, San Paulo, 1905. [Réf. de Moncorvo (390).]

562. Stein. Untersuchungen über das Vorkommen der *Spirochæte pallida* im Ausstrich und in Gewebe. *IX. Kongr. der deut. Dermat. Gesell.*, Berne, 12-14 sept. 1906.

563. Sternberg. In : Kraus (296).

564. Stiles (Ch.-W.). The correct spelling of *Spirochæte. Amer. med.*, 15 juill. 1905, vol. X, nº 3, p. 94.

565. Stiles (Ch.-W.) et Pfender (Ch.-A.). The generic name (spironema Vuillemin, 1905 [not Meek, 1864, mollusk] — microspironema Stiles and Pfender, 1905) of the parasite of syphilis. *Amer. med.*, 2 déc. 1905, vol. X, nº 23, p. 936.

565 bis. Stœhelin (R.). En collab. avec Nœggerath (425, 426).

566. Surmont. Discuss. après communic. de Bertin et Breton (52).

566 bis. Tanaka (T.). En collab. avec Doi (131).

567. Taylor (R.-W.). Hereditary syphilis. *Alumni Assoc. of City (Charity) Hosp. New-York*, 10 janv. 1906. In : *New-York med. Journ.*, 3 févr. 1906, nº 1418, p. 224-232.

568. Taylor (W.-E.) et Bellenger (E.-G.). A preliminary report of the *Spirochæte pallida. Journ. of Amer. med. Assoc.*, 11 nov. 1905, XLV, 2ᵉ sem., nº 20, p. 1497.

569. Tchlenoff (M.-A.). [Sur *Spirochæte pallida* trouvée par Schaudinn et Hoffmann dans la syphilis. Note préliminaire.] *Roussk. Wratch*, 18 juin 1905, nº 24, p. 769-770.

570. — Discuss. après communic. de Sokoloff (556).

571. Teacher (J.). [Préparations de spirochètes vivantes.] *Glascow med. chir. Soc.*, 1ᵉʳ déc. 1905. In : *Lancet*, 16 déc. 1905, p. 1776.

572. Terra (F.). Discuss. après communic. de Moncorvo (390).

572 bis. — Microbio da syphilis. *Soc. de med. e cir.*, Rio-de-Janeiro, 7 nov. 1905. In : *Brazil medico*, 22 nov. 1905, p. 442. (Compte rendu analytique.) — Publié ultérieure-

ment *in extenso,* sous le titre : « O espirochæta de Schaudinn. Resposta ao Dr Moncorvo na Sociedade de medicina e cirurgia. » In : *Braz. med.*. 1er janv. 1906, no 1, p. 5-6, et 8 janv. 1906, no 2, p. 15-18.

572 ter. Terzaghi (R.). Tentative di trasmissione di sifilide nelle scimmie. *Policlinico,* v. XII, sez. prat., 1905, p. 701-703.

572 quater. Thalmann. Die Syphilis und ihre Behandlung im Lichte neuer Forschungen. Dresden, 1906. Herausg. von der *Medizinalabteilung des kgl. sächsischen Kriegsministeriums.*

573. Thesing (C.) Discuss. après communic. de Schaudinn et Hoffmann (530).

574. — Discuss. après communic. de Schulze (537).

575. — Kritische Bemerkungen zur *Spirochæte pallida* bei Syphilis. *Münch. med. Wchnschr.*, 11 juill. 1905, no 28, p. 1337-1338; 3 microphotogr.

576. — Ein Wort zu dem Aufsatze von Dr Giemsa, « Bemerkungen zur Färbung der *Spirochæte pallida* ». *Deut. med. Wchnschr.*, 10 août 1905, no 32, p. 1279 [1].

577. — *Spirochæte pallida* und die Syphilis. *Sitzungsber. der Gesell. naturforsch. Freunde,* Berlin, 1905, no 8/9, p. 205-207, 2 pl. Anal. in : *Dermat. Zeitschr.*, Bd. XIII, Heft 4, avr. 1906, p. 301.

578. — *Spirochæte, Spironema* oder *Spirillum?* Vorläufige Mitteilung. *Centralbl. f. Bakter.*, I Abt.. Orig., Bd. XL, Heft 3, p. 351-356, 15 janv. 1906.

579. Thibierge (G.). Le *Spirochæte pallida* de Schaudinn, agent pathogène de la Syphilis. Sa recherche, ses habitats, applications à la clinique. *Gaz. des Hôp.*, 27 janv. 1906, no 11, p. 123-129.

580. Thibierge, Ravaut et Burnet. Spirochète de Schaudinn et syphilis expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*. t. LX, séance du 10 févr. 1906, p. 298-300.

581. Thibierge, Ravaut et Le Sourd (L.). Le *Spirochæte pallida* de Schaudinn et le diagnostic de la syphilis. Etude de bactériologie clinique et recherches expérimentales. *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, séance du 6 avr. 1906, p. 383-401.

1 Cf. Giemsa (199 et 200).

582. Thomsen (G.) et Chievitz (O.). *Spirochæte pallida* (*Treponema pallidum*) ved med födt syfilis. *Bibliot. f. Laeger*, avr. 1906. [Le tréponème pâle dans la Syphilis congénitale.]

583. Toepel. Die Färbung der *Spirochæte pallida* in Schnitten. *Derm. Centralbl.*, n° 4, janv. 1906, IX, p. 106-107.

583 bis. — En collab. avec Dreyer (139).

583 ter. Tomasczewski (E.). En collab. avec Sobernheim (555).

584. — Discuss. après communic. de Kraus (297).

585. — Ueber die Bedeutung der *Spirochæte pallida* für die Aetiologie der Syphilis. *Ver. der Aerzte in Halle a. S.*, 25 oct. 1905. [Simple réf. in *Münch. med. Wchnschr.*, 15 mai 1906, n° 20, p. 998.]

585 bis. — *Münch. med. Wchnschr.*, 1906, n° 27.

586. V. Sull' agente della sifilide. *Policlin.*, sez. prat., Roma, 11 juin 1905, fasc. 24, p. 735-737.

587. Vaccari (A.) Le recenti scoperte sulla etiologia della sifilide; *Cytorrhycte luis* (Siegel) et *Spirochæte pallida* (Schaudinn). *Ann. di med. nav.*, Roma, v. 2, juill. et août 1905, p. 99-123; et : *Rassegna internaz. d. med. mod.*, Catania, 1905, VI, 146, 155.

588. Vanzetti et Parodi. In : Foà (178).

589. Vasconcellos (A. de). A violeta de dhalia e safranina como materias corantes dos spirochætes. *Braz. med.*, 15 oct. 1905, p. 390.

590. — In : Moncorvo (390).

590 bis. Vasilescu (V.). En collab. avec Proca (463).

591. Veillon (A.) et Girard (J.). *Spirochæte pallida* Schaudinn dans la roséole syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIX, séance du 16 déc. 1905, p. 652-653.

592. Versé (M.). Die *Spirochæte pallida* in ihren Beziehungen zu den syphilitischen Gewebsveränderungen. *Med. Klin.*, Bd. II, nos 24, 25, 26; 17, 24, 30 juin 1906, p. 626-629, 653-656, 682-684, 7 fig.

592 bis. Vincent (C.). En collab. avec Burnet (89).

593. Vincent (H.). Discuss. après communic. de Launois et Læderich (315).

593 bis. Vockerodt (A.). En collab. avec Rille (501).

594. Volk (R.). Discuss. après communic. de Spitzer (558).

595. — Discuss. après communic. de Kraus (296).

596. VOLK [et SCHIFFMANN]. [Présentation de spirochètes sur coupes imprégnées par la méthode de LEVADITI.] *Gesell. der Aerzte in Wien,* 15 déc. 1905. In : *Wien. klin. Wchnschr.,* 21 déc. 1905, n° 51, p. 1367.

596 bis. VOLPINO (G.) En collab. avec BERTARELLI et BOVERO (49-51).

597. — Sulla colorazione delle *Spirochæte* nelle sezioni di organi sifilitici. Communicazione preliminare. *Giorn. della R. Accad. di Medic. di Torino,* nov.-déc. 1905, nos 11-12, p. 733-735 (séance du 14 juillet 1905).

598. VUILLEMIN (P.). Sur la dénomination de l'agent présumé de la syphilis. *C. R. de l'Acad. des sciences de Paris,* séance du 5 juin 1905, t. CXL, n° 23, p. 1567-1568.

599. WALLICH (V.) Rapport sur une observation intitulée : « Sur un cas de syphilis héréditaire, » de MM. SAUVAGE et C. LEVADITI [1]. *C. R. de la Soc. d'obst., de gynéc. et de pédiât. de Paris,* t. VIII, 1906, 1er fasc., janv., p. 10-15.

600. WALLICH (V.) et LEVADITI (C.). Recherches sur la présence du *Spirochæte pallida* dans le placenta. *C. R. Soc. Biol.,* t. LX, séance du 27 janv. 1906, p. 191-192.

601. — Recherches sur la syphilis du placenta. *Ann. de gynéc. et d'obst.,* févr. 1906.

602. WECHSELMANN (W.) [et LOEWENTHAL (W.).] Discuss. après la communic. de SCHAUDINN et HOFFMANN (530).

603. WECHSELMANN (W.) et LOEWENTHAL (W.). Untersuchungen über die SCHAUDINN-HOFFMANN Spirochätenbefunde in syphilitischen Krankheitsprodukten. *Med. Klin.,* 4 juin 1905, n° 26, p. 657-658.

604. — Zur Kenntniss der *Spirochæte pallida. Med. Klin.,* 23 juill. 1905, n° 33, p. 838-841, 2 fig.

605. WEENEY (E.-J. Mac). *Spirochæte* in syphilis. *Brit. med. Journ.,* 10 juin 1905, n° 2319, p. 1262-1263, 1 fig.

606. — [*Spirochætæ* in syphilis.] *Roy. Acad. of med. in Ireland,* 27 oct. 1905. *Lancet,* 11 nov. 1905, p. 1407.

607. WEICHSELBAUM (A.). Ueber die Aetiologie der syphilis. *Hauptversamml. des Ver. der Sanitätsbeamten*

[1] Cf. SAUVAGE et LEVADITI (518). *Discussion :* PINARD.

in Niedösterreich, 12 déc. 1905. In : *Wien. med. Wchnschr.*, 17 févr. 1906, nº 8, p. 362-363.

608. WEITLANER (Fr.). Noch einiges über *Spirochæte pallida*. *Wien. klin.-therap. Wchnschr.*, 5 nov. 1905, nº 45, col. 1124-1129, 2 fig.

608 bis. WERNICKE (R.-F.). En collab. avec de ELIZALDE (152).

609. WERTHER. Demonstration der *Spirochæte pallida* bei syphilis. *Gesell. f. Natur. n. Heilkunde in Dresden*, 21 oct. 1905. In : *Deut. med. Wchnschr.*, 14 déc. 1905, nº 50, p. 2037. *Discussion :* GALEWSKI.

610. WIDAL (F.) et RAVAUT (P.). [Recherche de *Spirochæte pallida* dans les affections syphilitiques du système nerveux.] *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, séance du 2 juin 1905, p. 470-472. *Discussion :* BALZER.

611. WINKLER (F.). Der gegenwärtige Stand der Cytorrhyctesfrage. *Wien. derm. Gesell.*, 7 mars 1906. In : *Wien. kl. Wchnschr.*, 22 mars 1906, nº 12, p. 340-342.

611 bis. — [Procédés de coloration des spirochètes]. *IX. Kongr. der Deut. dermat. Gesell.*, Berne, 12-14 sept. 1906.

612. WOLTERS (M.). Ueber die bei Syphilis gefundenen Spirochäten. *Naturforsch. Gesell. in Rostock*, 30 juin 1905. In : *Med. Klin.*, 27 août 1905, nº 38, p. 963-967.

613. — In : Enquête de *Med. Klin.* Cf. Article collectif (12).

614. ZABOLOTNY (D.-K.). [Les spirochètes dans la syphilis.] (En russe.) *Roussk. Wratch*, 11 juin 1905, nº 23, p. 741-742. Anal. in : *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 15 nov. 1905, nº 21, p. 883.

615. — Ueber Spirochäten bei syphilis (mit Demonstration von Diapositiven). *Mikrobiol. Gesell. zu S. Petersb.*, 23 sept./6 oct. 1905. Anal. in : *Centralbl. f. Bakter.*, I Abt., Referate, Bd. XXXVIII, 20 mars 1906, nºs 1-3, p. 13.

616. ZELENEFF (I.-F.). [Les spirochètes dans la syphilis (avec démonstration à l'écran de diapositifs et de dessins de spirochètes).] *Protocoles de la Société de dermatologie et de vénéréologie de Kharkoff*, 17 mai 1905; et *Journ. russe des mal. cut. et vénér.*, Kharkoff, 5e année, t. IX, nº 5 p. 365-369.

617. Zeleneff (I.-F.). [La spirochète de la syphilis]. *Journ. russe des mal. cut. et syph.*, t. X, sept. 1905, p. 187-201, avec fig. Anal. in : *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1906, Bd. LXXX, Heft 2, p. 285.

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES



ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

Publiée sous la direction du Dr TOULOUSE

Nous avons entrepris la publication, sous la direction générale de son fondateur, le Dr Toulouse,. Directeur à l'École des Hautes-Études et Directeur de la *Revue scientifique,* d'une ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE de langue française dont on mesurera l'importance à ce fait qu'elle est divisée en 40 sections ou Bibliothèques et qu'elle comprendra environ 1000 volumes. Elle se propose de rivaliser avec les plus grandes encyclopédies étrangères et même de les dépasser, tout à la fois par le caractère nettement scientifique et la clarté de ses exposés, par l'ordre logique de ses divisions et par son unité, enfin par ses vastes dimensions et sa forme pratique.

I

PLAN GÉNÉRAL DE L'ENCYCLOPÉDIE

Mode de publication. — L'*Encyclopédie* se composera de monographies scientifiques, classées méthodiquement et formant dans leur enchaînement un exposé de toute la science. Organisée sur un plan systématique, cette Encyclopédie, tout en évitant les inconvénients des Traités, — massifs, d'un prix global élevé, difficiles à consulter, — et les inconvénients des Dictionnaires, — où les articles scindés irrationnellement, simples chapitres alphabétiques, sont toujours nécessairement incomplets, — réunira les avantages des uns et des autres.

Du Traité, l'*Encyclopédie* gardera la supériorité que possède

un ensemble complet, bien divisé et fournissant sur chaque science tous les enseignements et tous les renseignements qu'on en réclame. Du Dictionnaire, l'*Encyclopédie* gardera les facilités de recherches par le moyen d'une table générale, l'*Index de l'Encyclopédie,* qui paraîtra dès la publication d'un certain nombre de volumes et sera réimprimé périodiquement. L'*Index* renverra le lecteur aux différents volumes et aux pages où se trouvent traités les divers points d'une question.

Les éditions successives de chaque volume permettront de suivre toujours de près les progrès de la science. Et c'est par là que s'affirme la supériorité de ce mode de publication sur tout autre. Alors que, sous sa masse compacte, un traité, un dictionnaire ne peut être réédité et renouvelé que dans sa totalité et qu'à d'assez longs intervalles, inconvénients graves qu'atténuent mal des suppléments et des appendices, l'*Encyclopédie scientifique,* au contraire, pourra toujours rajeunir les parties qui ne seraient plus au courant des derniers travaux importants. Il est évident, par exemple, que si des livres d'algèbre ou d'acoustique physique peuvent garder leur valeur pendant de nombreuses années, les ouvrages exposant les sciences en formation, comme la chimie physique, la psychologie ou les technologies industrielles, doivent nécessairement être remaniés à des intervalles plus courts.

Le lecteur appréciera la souplesse de publication de cette *Encyclopédie,* toujours vivante, qui s'élargira au fur et à mesure des besoins dans le large cadre tracé dès le début, mais qui constituera toujours, dans son ensemble, un traité complet de la Science, dans chacune de ses sections un traité complet d'une science, et dans chacun de ses livres une monographie complète. Il pourra ainsi n'acheter que telle ou telle section de l'*Encyclopédie,* sûr de n'avoir pas des parties dépareillées d'un tout.

L'*Encyclopédie* demandera plusieurs années pour être achevée ; car pour avoir des expositions bien faites, elle a pris ses collaborateurs plutôt parmi les savants que parmi les professionnels de la rédaction scientifique que l'on retrouve généralement dans les œuvres similaires. Or les savants écrivent peu et lentement : et il est préférable de laisser temporairement sans attribution certains ouvrages plutôt que de les confier à des auteurs insuffisants. Mais cette lenteur et ces vides ne présenteront pas d'in-

convénients, puisque chaque livre est une œuvre indépendante et que tous les volumes publiés sont à tout moment réunis par l'*Index de l'Encyclopédie*. On peut donc encore considérer l'Encyclopédie comme une librairie, où les livres soigneusement choisis, au lieu de représenter le hasard d'une production individuelle, obéiraient à un plan arrêté d'avance, de manière qu'il n'y ait ni lacune dans les parties ingrates, ni double emploi dans les parties très cultivées.

Caractère scientifique des ouvrages. — Actuellement, les livres de science se divisent en deux classes bien distinctes : les livres destinés aux savants spécialisés, le plus souvent incompréhensibles pour tous les autres, faute de rappeler au début des chapitres les connaissances nécessaires, et surtout faute de définir les nombreux termes techniques incessamment forgés, ces derniers rendant un mémoire d'une science particulière inintelligible à un savant qui en a abandonné l'étude durant quelques années ; et ensuite les livres écrits pour le grand public, qui sont sans profit pour des savants et même pour des personnes d'une certaine culture intellectuelle.

L'*Encyclopédie scientifique* a l'ambition de s'adresser au public le plus large. Le savant spécialisé est assuré de rencontrer dans les volumes de sa partie une mise au point très exacte de l'état actuel des questions ; car chaque Bibliothèque, par ses techniques et ses monographies, est d'abord faite avec le plus grand soin pour servir d'instrument d'études et de recherches à ceux qui cultivent la science particulière qu'elle représente, et sa devise pourrait être : *Par les savants, pour les savants.* Quelques-uns de ces livres seront même, par leur caractère didactique, destinés à devenir des ouvrages classiques et à servir aux études de l'enseignement secondaire ou supérieur. Mais, d'autre part, le lecteur non spécialisé est certain de trouver, toutes les fois que cela sera nécessaire, au seuil de la section, — dans un ou plusieurs volumes de généralités, — et au seuil du volume, — dans un chapitre particulier, — des données qui formeront une véritable introduction le mettant à même de poursuivre avec profit sa lecture. Un vocabulaire technique, placé, quand il y aura lieu, à la fin du volume, lui permettra de connaître toujours le sens des mots spéciaux.

II

ORGANISATION SCIENTIFIQUE

Par son rganisation scientifique, l'*Encyclopédie* paraît devoir offrir aux lecteurs les meilleures garanties de compétence. Elle est divisée en Sections ou Bibliothèques, à la tête desquelles sont placés des savants professionnels spécialisés dans chaque ordre de sciences et en pleine force de production, qui, d'accord avec le Directeur général, établissent les divisions des matières, choisissent les collaborateurs et acceptent les manuscrits. Le même esprit se manifestera partout : éclectisme et respect de toutes les opinions logiques, subordination des théories aux données de l'expérience, soumission à une discipline rationnelle stricte ainsi qu'aux règles d'une exposition méthodique et claire. De la sorte, le lecteur, qui aura été intéressé par les ouvrages d'une section dont il sera l'abonné régulier, sera amené à consulter avec confiance les livres des autres sections dont il aura besoin, puisqu'il sera assuré de trouver partout la même pensée et les mêmes garanties. Actuellement, en effet, il est, hors de sa spécialité, sans moyen pratique de juger de la compétence réelle des auteurs.

Pour mieux apprécier les tendances variées du travail scientifique adapté à des fins spéciales, l'*Encyclopédie* a sollicité, pour la direction de chaque Bibliothèque, le concours d'un savant placé dans le centre même des études du ressort. Elle a pu ainsi réunir des représentants des principaux Corps savants, Établissements d'enseignement et de recherches de langue française :

Institut.
Académie de Médecine.

Collège de France.
Muséum d'Histoire naturelle.
École des Hautes-Études.
Sorbonne et École normale.
Facultés des Sciences.
Facultés des Lettres.
Facultés de Médecine.
Instituts Pasteur.
École des Ponts et Chaussées.
École des Mines.
École Polytechnique.

Conservatoire des Arts et Métiers.
École d'Anthropologie.
Institut National agronomique.
École vétérinaire d'Alfort.
École supérieure d'Électricité.
École de Chimie industrielle de Lyon.
École des Beaux-Arts.
École des Sciences politiques.

Observatoire de Paris.
Hôpitaux de Paris.

III

BUT DE L'ENCYCLOPÉDIE

Au XVIIIe siècle, « l'Encyclopédie » a marqué un magnifique mouvement de la pensée vers la critique rationnelle. A cette époque, une telle manifestation devait avoir un caractère philosophique. Aujourd'hui, l'heure est venue de renouveler ce grand effort de critique, mais dans une direction strictement scientifique; c'est là le but de la nouvelle *Encyclopédie*.

Ainsi la science pourra lutter avec la littérature pour la direction des esprits cultivés, qui, au sortir des écoles, ne demandent guère de conseils qu'aux œuvres d'imagination et à des encyclopédies où la science a une place restreinte, tout à fait hors de proportion avec son importance. Le moment est favorable à cette tentative; car les nouvelles générations sont plus instruites dans l'ordre scientifique que les précédentes. D'autre part la science est devenue, par sa complexité et par les corrélations de ses parties, une matière qu'il n'est plus possible d'exposer sans la collaboration de tous les spécialistes, unis là comme le sont les producteurs dans tous les départements de l'activité économique contemporaine.

A un autre point de vue, l'*Encyclopédie*, embrassant toutes les manifestations scientifiques, servira comme tout inventaire à mettre au jour les lacunes, les champs encore en friche ou abandonnés, — ce qui expliquera la lenteur avec laquelle certaines sections se développeront, — et suscitera peut-être les travaux nécessaires. Si ce résultat est atteint, elle sera fière d'y avoir contribué.

Elle apporte en outre une classification des sciences et, par ses divisions, une tentative de mesure, une limitation de chaque domaine. Dans son ensemble, elle cherchera à refléter exactement le prodigieux effort scientifique du commencement de ce siècle et un moment de sa pensée, en sorte que dans l'avenir elle reste le document principal où l'on puisse retrouver et consulter le témoignage de cette époque intellectuelle.

On peut voir aisément que l'*Encyclopédie* ainsi conçue, ainsi réalisée, aura sa place dans toutes les bibliothèques publiques, universitaires et scolaires, dans les laboratoires, entre les mains

des savants, des industriels et de tous les hommes instruits qui veulent se tenir au courant des progrès, dans la partie qu'ils cultivent eux-mêmes ou dans tout le domaine scientifique. Elle fera jurisprudence, ce qui lui dicte le devoir d'impartialité qu'elle aura à remplir.

Il n'est plus possible de vivre dans la société moderne en ignorant les diverses formes de cette activité intellectuelle qui révolutionne les conditions de la vie ; et l'interdépendance de la science ne permet plus aux savants de rester cantonnés, spécialisés dans un étroit domaine. Il leur faut, — et cela leur est souvent difficile, — se mettre au courant des recherches voisines. A tous, l'*Encyclopédie* offre un instrument unique dont la portée scientifique et sociale ne peut échapper à personne.

IV

CLASSIFICATION DES MATIÈRES SCIENTIFIQUES

La division de l'*Encyclopédie* en Bibliothèques a rendu nécessaire l'adoption d'une classification des sciences, où se manifeste nécessairement un certain arbitraire, étant donné que les sciences se distinguent beaucoup moins par les différences de leurs objets que par les divergences des aperçus et des habitudes de notre esprit. Il se produit en pratique des interpénétrations réciproques entre leurs domaines, en sorte que, si l'on donnait à chacun l'étendue à laquelle il peut se croire en droit de prétendre, il envahirait tous les territoires voisins ; une limitation assez stricte est nécessitée par le fait même de la juxtaposition de plusieurs sciences.

Le plan choisi, sans viser à constituer une synthèse philosophique des sciences, qui ne pourrait être que subjective, a tendu pourtant à échapper dans la mesure du possible aux habitudes traditionnelles d'esprit, particulièrement à la routine didactique, et à s'inspirer de principes rationnels.

Il y a deux grandes divisions dans le plan général de l'*Encyclopédie ;* d'un côté les sciences pures, et, de l'autre, toutes les technologies qui correspondent à ces sciences dans la sphère des applications. A part et au début, une Bibliothèque d'introduc-

tion générale est consacrée à la philosophie des sciences (histoire des idées directrices, logique et méthodologie).

Les sciences pures et appliquées présentent en outre une division générale en sciences du monde inorganique et en sciences biologiques. Dans ces deux grandes catégories, l'ordre est celui de particularité croissante, qui marche parallèlement à une rigueur décroissante. Dans les sciences biologiques pures enfin, un groupe de sciences s'est trouvé mis à part, en tant qu'elles s'occupent moins de dégager des lois générales et abstraites que de fournir des monographies d'êtres concrets, depuis la paléontologie jusqu'à l'anthropologie et l'ethnographie.

Étant donnés les principes rationnels qui ont dirigé cette classification, il n'y a pas lieu de s'étonner de voir apparaître des groupements relativement nouveaux, une biologie générale, — une physiologie et une pathologie végétales, distinctes aussi bien de la botanique que de l'agriculture, — une chimie physique, etc.

En revanche, des groupements hétérogènes se disloquent pour que leurs parties puissent prendre place dans les disciplines auxquelles elles doivent revenir. La géographie, par exemple, retourne à la géologie, et il y a des géographies botanique, zoologique, anthropologique, économique, qui sont étudiées dans la botanique, la zoologie, l'anthropologie, les sciences économiques.

Les sciences médicales, immense juxtaposition de tendances très diverses, unies par une tradition utilitaire, se désagrègent en des sciences ou des techniques précises ; la pathologie, science de lois, se distingue de la thérapeutique ou de l'hygiène, qui ne sont que les applications des données générales fournies par les sciences pures, et à ce titre mises à leur place rationnelle.

Enfin, il a paru bon de renoncer à l'anthropocentrisme qui exigeait une physiologie humaine, une anatomie humaine, une embryologie humaine, une psychologie humaine. L'homme est intégré dans la série animale dont il est un aboutissant. Et ainsi, son organisation, ses fonctions, son développement s'éclairent de toute l'évolution antérieure et préparent l'étude des formes plus complexes des groupements organiques qui sont offerts par l'étude des sociétés.

On peut voir que, malgré la prédominance de la préoccupation pratique dans ce classement des Bibliothèques de l'*Encyclopédie scientifique*, le souci de situer rationnellement les sciences dans leurs rapports réciproques n'a pas été négligé. Enfin il est à peine besoin d'ajouter que cet ordre n'implique nullement une hiérarchie, ni dans l'importance ni dans les difficultés des diverses sciences. Certaines, qui sont placées dans la technologie, sont d'une complexité extrême, et leurs recherches peuvent figurer parmi les plus ardues.

Prix de la publication. — Les volumes, illustrés pour la plupart, seront publiés dans le format in-18 jésus et cartonnés. De dimensions commodes, ils auront 400 pages environ, ce qui représente une matière suffisante pour une monographie ayant un objet défini et important, établie du reste selon l'économie du projet qui saura éviter l'émiettement des sujets d'exposition. Le prix étant fixé uniformément à 5 francs, c'est un réel progrès dans les conditions de publication des ouvrages scientifiques, qui, dans certaines spécialités, coûtent encore si cher.

TABLE DES BIBLIOTHÈQUES

DIRECTEUR : Dr TOULOUSE, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL : H. PIÉRON, agrégé de l'Université.

DIRECTEURS DES BIBLIOTHÈQUES :

1. *Philosophie des Sciences.* P. PAINLEVÉ, de l'Institut, professeur à la Sorbonne.

I. SCIENCES PURES

A. Sciences mathématiques :

2. *Mathématiques* . . . J. DRACH, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Poitiers.

3. *Mécanique* . . . . . J. DRACH, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Poitiers.

B. Sciences inorganiques :

4. *Physique* . . . . . . A. LEDUC, professeur adjoint de physique à la Sorbonne.

5. *Chimie physique* . . . J. PERRIN, chargé de cours à la Sorbonne.

6. *Chimie* . . . . A. PICTET, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève.

7. *Astronomie et Physique céleste* . . . . . J. MASCART, astronome adjoint à l'Observatoire de Paris.

8. *Météorologie* . . . . J. RICHARD, directeur du Musée Océanographique de Monaco.

9. *Minéralogie et Pétrographie* . . . . . A. LACROIX, de l'Institut, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

10. *Géologie* . . . . . . M. BOULE, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

11. *Océanographie physique* . . . . . . J. RICHARD, directeur du Musée Océanographique de Monaco.

C. Sciences biologiques normatives :

12. *Biologie*	A. *Biologie générale.*	G. Loisel, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.
	B. *Océanographie biologique.*	J. Richard, directeur du Musée Océanographique de Monaco.
13. *Physique biologique.*		A. Imbert, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Montpellier.
14. *Chimie biologique*		G. Bertrand, chargé de cours à la Sorbonne.
15. *Physiologie et Pathologie végétales*		L. Mangin, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
16. *Physiologie.*		J.-P. Langlois, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
17. *Psychologie.*		E. Toulouse, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.
18. *Sociologie*		G. Richard, professeur à la Faculté des Lettres de l'Université de Bordeaux.

19. *Microbiologie et Parasitologie*		A. Calmette, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université, directeur de l'Institut Pasteur de Lille.
20. *Pathologie.*	A. *Pathol. générale*	A. Charrin, professeur au Collège de France, médecin des Hôpitaux de Paris.
	B. *Pathologie médicale.*	M. Klippel, médecin des Hôpitaux de Paris.
	C. *Neurologie.*	E. Toulouse, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.
	D. *Path. chirurgicale.*	L. Picqué, chirurgien des Hôpitaux de Paris.

D. Sciences biologiques descriptives :

21. *Paléontologie*		M. Boule, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
22. *Botanique.*	A. *Cryptogames.*	L. Mangin, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
	B. *Phanérogames.*	H. Lecomte, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

23. *Zoologie* . . . . . . G. Loisel, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.

24. *Anatomie et Embryologie* . . . . G. Loisel, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Etudes.

25. *Anthropologie et Ethnographie* . . . . . G. Papillault, professeur à l'École d'Anthropologie.

26. *Economie politique* . . D. Bellet, professeur à l'École des Sciences politiques.

II. Sciences appliquées

A. Sciences mathématiques :

27. *Mathématiques appliquées* . . . . . . M. d'Ocagne, professeur à l'École des Ponts et Chaussées, répétiteur à l'École polytechnique.

28. *Mécanique appliquée et génie* . . . . . . M. d'Ocagne, professeur à l'École des Ponts et Chaussées, répétiteur à l'École polytechnique.

B. Sciences inorganiques :

29. *Industries physiques* . H. Chaumat, sous-directeur de l'École supérieure d'Électricité de Paris.

30. *Photographie* . . . . A. Seyewetz, sous-directeur de l'École de Chimie industrielle de Lyon.

31. *Industries chimiques*. . J. Derôme, agrégé des Sciences physiques, inspecteur des Établissements classés.

32. *Géologie et minéralogie appliquées* . . . . L. Cayeux, professeur à l'Institut national agronomique, professeur suppléant de géologie à l'École des Mines.

33. *Construction* . . . . J. Pillet, professeur au Conservatoire des Arts et Métiers et à l'École des Beaux-Arts.

C. Sciences biologiques :

34. *Industries biologiques*. G. Bertrand, chargé de cours à la Sorbonne.

35. *Botanique appliquée et agriculture* . . . . H. Lecomte, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

36. *Zoologie appliquée* . . R. Baron, professeur à l'École vétérinaire d'Alfort.

37. *Thérapeutique générale et pharmacologie.* — G. Pouchet, membre de l'Académie de médecine, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris.

38. *Hygiène et médecine publiques* — A. Calmette, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université, directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

39. *Psychologie appliquée.* — E. Toulouse, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.

40. *Sociologie appliquée.* — Th. Ruyssen, professeur adjoint à la Faculté des Lettres de l'Université d'Aix.

M. Albert Maire, bibliothécaire à la Sorbonne, est chargé de l'*Index* de l'Encyclopédie scientifique.

32680. — TOURS, IMPRIMERIE MAME.

